

基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中药提取物及其活性成分干预鼻咽癌的研究进展

张格松¹, 唐玉君¹, 赵艺涵¹, 林 锋¹, 蒋士卿^{1,2*}

(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450099; 2. 河南中医药大学第一附属医院血液肿瘤科, 河南 郑州 450046)

摘要:鼻咽癌是头颈部发病率最高的恶性肿瘤之一。磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路作为生物体内重要的信号传导系统, 具有调节细胞的生长、分化、凋亡等多种功能, 与鼻咽癌细胞的增殖、凋亡、自噬、侵袭、转移等细胞活动密切相关。中医药可以通过调节 PI3K/Akt 通路的活化从而影响其相关靶点蛋白的表达, 进一步调节细胞周期相关蛋白表达, 对鼻咽癌细胞的增殖起到抑制作用; 调节凋亡相关蛋白表达, 进而诱导鼻咽癌细胞的凋亡; 调控自噬相关蛋白表达, 促进鼻咽癌细胞自噬; 抑制上皮-间质转化和降低基质金属蛋白酶表达, 从而降低鼻咽癌细胞侵袭转移能力; 通过多靶点、多机制增加鼻咽癌细胞对放射治疗的敏感性。本文通过检索近年来相关文献, 就中药提取物及其活性成分基于 PI3K/Akt 通路干预鼻咽癌的机制进行综述, 以期对鼻咽癌临床用药及相关研究提供参考。

关键词:鼻咽癌; 中药提取物; 中药活性成分; 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路; 增殖; 凋亡; 自噬; 侵袭转移; 放疗增敏

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)03-0859-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2025. 03. 024

鼻咽癌是头颈部最常见的恶性肿瘤, 2020 年全球新增病例约为 13.3 万例, 超过 70% 发生在东亚和东南亚, 中国鼻咽癌发病率为 3/10 万人, 显著高于其他国家^[1-2]。近年来众多医家在中医理论的指导下, 运用现代科学技术在传统方剂、名医名方、中药单体等领域做出许多研究, 使中医药干预鼻咽癌的作用机制逐渐成为本领域的热点^[3]。

磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路具有调节细胞增殖、凋亡、分化等功能, 当细胞受到胞外信号刺激时通路会被激活^[4]。活化后的 PI3K 可以磷酸化磷脂酰肌醇-3, 4-二磷酸转变为磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸 (phosphatidy linositol-3, 4, 5-trisphosphate, PIP3), 同时磷酸酶张力蛋白同系物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 可以逆转此磷酸化过程, PIP3 可以介导磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 磷酸化 Akt, 进而激活下游靶点, 调控细胞活动^[5-6]。Wang 等^[7]发现, 62.96% 的鼻咽癌标本中存在 *PI3K* 基因的突变激活。Qin 等^[8]发现, PTEN 在鼻咽癌组织中的表达低于癌周组织。陈彦竹等^[9]研究发现, 存在 PI3K/Akt 信号通路基因突变的鼻咽癌患者治疗 3

个月后, 临床完全缓解率以及 3 年内无病生存率均低于无突变患者。

本文对中药提取物及其活性成分通过调控 PI3K/Akt 通路干预鼻咽癌的研究进行归纳, 以期对鼻咽癌的临床防治与机制研究提供更多思路。

1 抑制鼻咽癌细胞增殖

肿瘤细胞增殖失控关键在于细胞周期的调控异常, 多种周期蛋白与多条信号通路共同对细胞周期进行调控, 其中活化的 Akt 可以通过升高周期蛋白 D1 (cyclin D1) 表达, 阻止其降解, 促进 cyclin D1 发挥生物学功能^[10-11]。cyclin D1 是推动细胞周期由 G₁ 期进入 S 期所需的关键分子, 通过启动细胞 DNA 复制, 从而促进细胞周期进程^[12]。综上所述, PI3K/Akt 通路的异常活化可以调节周期蛋白表达, 从而促进细胞增殖。

山豆根为豆科植物越南槐的干燥根和根茎, 味苦, 性寒, 具有清热解毒、消肿利咽之功, 具有抗肿瘤、抗炎、保肝、升血糖等作用^[13]。Shuo 等^[14]研究发现, 山豆根氯仿提取物作用于鼻咽癌细胞 CNE-1、CNE-2、Np-69 时可以

收稿日期: 2024-06-13

基金项目: 河南省自然科学基金 (232300420055); 河南省中医药文化与管理研究项目 (TCM2022002); 张仲景传承与创新专项课题 (CZY-KJS-2022-038-2)

作者简介: 张格松 (1997—), 男, 硕士生, 从事中西医结合防治恶性肿瘤的研究。Tel: 18836938672, E-mail: zhanggesong123@163.com

*通信作者: 蒋士卿 (1965—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 从事中医药防治肿瘤疾病研究。Tel: 13607640006, E-mail: Jiangshiqing66@126.com

抑制鼻咽癌细胞增殖,降低 cyclin D1、cyclin B1、CDK 表达,将细胞周期阻滞在 G₁/S 期,同时还可以降低 p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、p-mTOR 表达。提示山豆根可以通过降低 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性来抑制细胞增殖,从而发挥抗肿瘤作用。

莪术醇别名姜黄醇,是莪术的提取物,对乳腺癌、结直肠癌、头颈癌等多种实体肿瘤具有抑制作用^[15]。莪术醇作用于鼻咽癌细胞 CNE-2 后,细胞中 p-Akt 表达降低,磷酸化糖原合成酶激酶-3β (glycogen synthase kinase 3β, GSK-3β) 作为 Akt 下游的重要底物对 cyclin D1 具有降解作用,莪术醇处理后 GSK-3β 表达升高,能加快 cyclin D1 降解,使细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,抑制细胞增殖^[16]。

鸦胆子苦醇是鸦胆子的有效成分,对多种肿瘤具有生物活性。Guo 等^[17]研究发现,鸦胆子苦醇对鼻咽癌细胞具有抑制增殖作用,其机制可能是通过抑制 Akt 的激活来降低细胞周期调节相关蛋白 Cdc25C、Cdc2、cyclin D1、cyclin B1 表达,从而使细胞周期停滞。

基于鼻咽癌“气虚染毒”的病机学说,专家提出“益气解毒”法则。黄连、人参,一攻一补,二药联用为益气、解毒并用之法,切合鼻咽癌病机^[18]。研究发现,黄连、人参的活性成分小檗碱和人参皂苷 Rg3 联合作用于鼻咽癌细胞 CNE-2、6-10B 时可以抑制鼻咽癌细胞增殖,同时还可降低蛋白 PI3K、p-Akt、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达,用 PI3K/Akt 通路激活剂 SC79 干预后小檗碱和人参皂苷 Rg3 对鼻咽癌细胞增殖的抑制作用减弱^[19]。PCNA 可以促进 DNA 复制,还可以促进多种周期蛋白的活化,进而促进细胞增殖^[20]。研究表明,小檗碱和人参皂苷 Rg3 通过抑制 PI3K/Akt 通路的激活和降低 PCNA 表达来发挥抗鼻咽癌的作用。

益气解毒方具有益气解毒、生津润燥之功,由黄连、黄芪、党参、天花粉等组成^[21]。邹攀^[22]采用体内外实验验证,益气解毒方水提物及其活性成分槲皮素均可以抑制 CNE-1、CNE-2 细胞增殖,将细胞阻滞于 G₂/M 期,并降低 PI3K、p-Akt、Akt、cyclin D1 蛋白表达,提示益气解毒方水提物及槲皮素可以抑制 PI3K/Akt 信号通路激活降低细胞周期相关蛋白的表达,从而抑制鼻咽癌细胞增殖。

2 诱导鼻咽癌细胞凋亡

抑制细胞凋亡也是引起肿瘤发生的重要原因之一,肿瘤细胞可以通过调节多条信号通路的异常表达,影响凋亡相关蛋白的表达,促使肿瘤细胞逃避凋亡或程序性细胞死亡^[23]。B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族在细胞凋亡中发挥重要调节作用,根据其功能可分为 2 类,一类具有抑制凋亡作用,如 Bcl-2、Bcl-xl 等;另一类具有促进细胞凋亡作用,如 Bax、Bad 等。Bad 需要与 Bcl-2 或 Bcl-xl 结合,形成复合体从而表现促凋亡活性。活化的 Akt 是 Bad 磷酸化激酶,磷酸化的 Bad 无法与 Bcl-2 或 Bcl-xl 形成复合体表现出促凋亡活性,而游离的 Bcl-2 或 Bcl-xl 发挥

抗凋亡作用;同时,活化的 Akt 也可以磷酸化 Bax 的 Ser184 位点使其失活,从而抑制 Bax 的促凋亡功能^[24]。Akt 通过磷酸化凋亡启动蛋白 caspase-9 使其失活,从而阻断 caspase 级联反应,抑制细胞凋亡^[25]。综上所述,PI3K/Akt 通路被异常激活后可以打破抑凋亡蛋白和促凋亡蛋白之间的平衡,抑制细胞凋亡,促进肿瘤的发生。

高良姜素是从高良姜根中分离出来的黄酮类化合物,具有诱导细胞凋亡、抗血管生成的作用,在各种肿瘤的抑制方面表现出显著效果^[26]。Lee 等^[27]研究发现,高良姜素可以诱导鼻咽癌细胞 TW 039、TW 076 凋亡,并升高 Bax、caspase-3 蛋白表达,降低 p-Akt、Bcl-2 蛋白表达;当高良姜素与 PI3K 抑制剂 LY 294002 或高良姜素与 Akt 抑制剂 MK-2206 共同处理鼻咽癌细胞时,升高 caspase-3、caspase-9 蛋白表达,同时也增强了对鼻咽癌细胞凋亡的诱导效应,表明高良姜素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的活化诱导鼻咽癌细胞凋亡。

张文玉^[28]对山豆根提取物中的抗鼻咽癌活性成分进行靶向分离,结果发现,山豆根苯并呋喃化合物抗鼻咽癌活性最强;通过体外细胞实验证实,山豆根苯并呋喃化合物可以诱导 CNE-1、CNE-2 细胞凋亡,降低细胞 Bcl-2/Bax 比值和 PI3K、Akt 蛋白表达,升高 caspase-3、caspase-7、caspase-8、cleaved-caspase-9 蛋白表达,提示山豆根苯并呋喃化合物诱导鼻咽癌细胞凋亡的机制可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路的表达有关。

吴茱萸碱是从吴茱萸中提取得到的生物碱,可以通过调节不同的信号通路抑制多种肿瘤细胞增殖、迁移,诱导肿瘤细胞凋亡^[29]。研究发现,吴茱萸碱可以诱导鼻咽癌细胞 5-8F 凋亡,同时降低细胞 PI3K、p-Akt、X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)、存活素蛋白 (Survivin) 表达;当吴茱萸碱联合 PI3K/Akt 信号通路激活剂 SC79 作用于鼻咽癌细胞后,细胞 PI3K、p-Akt、XIAP、Survivin 表达与单用吴茱萸碱比升高且鼻咽癌细胞凋亡率降低,提示吴茱萸碱可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路诱导鼻咽癌细胞凋亡^[30]。

虎杖苷是虎杖的主要有效成分,具有抗肿瘤、抗炎、抗纤维化等作用^[31]。钟华林等^[32]发现,虎杖苷可以诱导 CNE-1 细胞凋亡,并呈剂量依赖性,同时还可降低细胞 PI3K、Akt、mTOR mRNA 和蛋白表达。提示虎杖苷可能通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路达到诱导鼻咽癌细胞 CNE-1 凋亡的效果。

周芳亮等^[33]通过裸鼠皮下注射鼻咽癌 CNE-2 细胞重悬液建立鼻咽癌裸鼠移植瘤模型,发现小檗碱联合人参皂苷 Rg3 可以诱导裸鼠移植瘤细胞凋亡,降低抗凋亡蛋白 Bcl-2、Survivin、p-Akt 表达,升高促凋亡蛋白 Bax 表达。提示小檗碱联合人参皂苷 Rg3 诱导鼻咽癌细胞凋亡的机制可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路表达有关。

3 诱导鼻咽癌细胞自噬

自噬通过回收受损的细胞器和蛋白质,对维持细胞稳

态、实现细胞代谢和某些细胞器更新起到至关重要的作用^[34]。微管相关蛋白 1 轻链 3（microtubule-associated protein 1 light chain 3 I，LC3）在自噬激活过程中具有重要作用，LC3 I 可以与脂质磷脂酰乙醇胺结合形成 LC3 II，最终被招募到自噬小体上，LC3 作为自噬小体标记已被确立^[35]。Beclin-1 可以通过与 PI3K 结合募集自噬调控蛋白，促进自噬小体形成；p62 蛋白可以与自噬底物相结合，对自噬起到抑制作用^[36]。PI3K/Akt 信号通路的下游靶点蛋白 mTOR 可以通过阻碍自噬小体的形成，抑制鼻咽癌细胞自噬^[37]。

黄芪甲苷是黄芪中的主要单体活性成分，属于环芳醇型三萜苷类，具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、增强免疫力等作用^[38]。经黄芪甲苷干预后的鼻咽癌裸鼠移植瘤肿瘤组织中可见自噬体形成，同时自噬相关蛋白 Beclin-1 的表达与 LC3 II/LC3 I 的比值升高，p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达降低，提示黄芪甲苷通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来诱导细胞自噬，从而发挥抗鼻咽癌作用^[39]。

山楂酸是从山楂中提取的一种五环三萜酸，对多种肿瘤细胞有抑制作用^[40]。经山楂酸处理后 CNE-2 细胞中自噬体增多，自噬相关蛋白 LC3 II/LC3 I 比值升高，P62、PI3K-p110α、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达降低^[41]。提示山楂酸通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的磷酸化，发挥诱导鼻咽癌细胞自噬的作用。

去氢木香内酯是木香的主要活性成分。李征等^[42]研究发现，去氢木香内酯可以诱导 CNE-1 细胞自噬体的形成，并呈剂量依赖性，同时自噬相关蛋白 LC3 II/LC3 I 比值升高，PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达降低。提示去氢木香内酯可能通过降低 PI3K/Akt/mTOR 通路活性来促进 CNE-1 细胞自噬的发生。

彭佳欣等^[43]研究发现，白屈菜提取物血根碱联合化疗药物 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil，5-FU）可以诱导鼻咽癌裸鼠移植瘤细胞自噬，升高自噬蛋白 Beclin-1、LC3 表达，降低 P62、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达。提示血根碱联合 5-FU 诱导鼻咽癌细胞自噬的机制与抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关，有望成为治疗鼻咽癌的潜在方案。

蔺婷等^[44]运用单丹磺酰尸胺法检测经益气解毒方水提物干预后鼻咽癌细胞 CNE-2Z 的自噬情况，发现 0.5 mg/mL 益气解毒方对鼻咽癌细胞的诱导自噬作用最显著，CNE-2Z 细胞 PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达降低，自噬蛋白 Beclin-1、LC3 表达升高。提示益气解毒方通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的表达，诱导鼻咽癌细胞发生自噬，为益气解毒方在鼻咽癌治疗中的应用提供更多理论依据。

4 抑制鼻咽癌细胞侵袭转移

肿瘤侵袭和转移是肿瘤细胞突破细胞外基质（extracellular matrix，ECM），渗透到血流或淋巴系统，粘附到血管内皮并外渗到转移部位组织的过程，基质金属蛋白酶（matrix-metalloproteinase，MMP）被认为是此过程的重要参与者，MMP 可以直接降解 ECM 促进细胞迁移^[45]，

还可以刺激血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）释放诱导血管生成，为转移后的肿瘤细胞提供充足的营养支持^[46]。上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）对于肿瘤细胞获得转移能力也至关重要，EMT 是上皮细胞极性降低，失去粘附性，从而获得具有迁移潜力的间质表型过程，过程中伴随着上皮标记物 E-钙黏蛋白（E-cadherin）的消耗与间质标记物波形蛋白（Vimentin）、N-钙黏蛋白（N-cadherin）等表达升高^[47]。

华蟾素是蟾酥的主要有效成分之一，已被证明对多种恶性肿瘤具有抑制作用^[48]。李文敏^[49]研究发现华蟾素可以降低 5-8F 细胞的迁移能力，并升高抑癌基因 ENKUR mRNA 和蛋白表达；进一步研究其作用机制发现，ENKUR 可以抑制 β-连环蛋白进入细胞核，升高 E-cadherin 表达，降低 N-cadherin 表达，抑制鼻咽癌细胞 EMT。同时，华蟾素对 PI3K/Akt/c-Jun 信号通路具有抑制作用，当华蟾素联合 PI3K 抑制剂作用于 5-8F 细胞后 ENKUR 表达较单纯华蟾素升高。提示华蟾素通过抑制 PI3K/Akt/c-Jun 信号通路促进 ENKUR 表达，进而抑制鼻咽癌细胞 EMT，达到抑制鼻咽癌转移的作用。

紫草素是从紫草中提取得到的，具有多种药理作用，其中抗肿瘤作用已被大量研究所证实^[50]。紫草素对鼻咽癌细胞 HONE-1、SUNE-1 的侵袭、转移具有抑制作用，同时还能降低细胞 MMP-3、MMP-9、p-PI3K、p-Akt 表达，当紫草素与 PI3K/Akt 通路激活剂联用后能减弱紫草素对鼻咽癌细胞侵袭转移的抑制作用^[51]。提示紫草素抗鼻咽癌侵袭转移的作用可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路有关。

冬凌草甲素是二萜类化合物，具有抗炎、抗肿瘤、保护心肺功能等活性^[52]。冬凌草甲素作用于 CNE-2、HNE-1 细胞后细胞的迁移和侵袭能力下降，E-cadherin 表达升高，Vimentin 表达降低，从而抑制鼻咽癌细胞 EMT 和 p-Akt 表达；当 Akt 激活剂 SC-79 与冬凌草甲素联合使用会减弱冬凌草甲素对鼻咽癌细胞的抗迁移、侵袭作用^[53]。提示冬凌草甲素可以负性调节 Akt 逆转 EMT，进而抑制鼻咽癌细胞的侵袭转移。

5 放疗增敏

放疗是鼻咽癌首选的治疗方法，但长期放疗会导致肿瘤细胞对放射线的耐受性增加，而加大放射剂量又会导致不良反应的增加。放疗的作用原理是使用放射线造成肿瘤细胞的 DNA 损伤，从而导致细胞凋亡和肿瘤的消退^[54]。当 PI3K/Akt 信号通路被异常激活后，肿瘤细胞在经过放射线辐射后仍然可以增殖、生长和存活，从而降低肿瘤细胞对放射线的敏感性，影响放疗的治疗效果^[55]。因此，增加放疗的敏感性，减少放疗相关不良反应的发生率，对鼻咽癌的临床治疗具有重要意义。

张树聪等^[56]将黄芪多糖与放射治疗联合作用于 CNE-1 细胞，发现 12.5 g/L 黄芪多糖与 4 Gy 放射剂量联合运用可以增加鼻咽癌细胞的放疗敏感性，降低 N-cadherin、p-Akt、

p-ERK 蛋白表达, 升高 E-cadherin、Bax、caspase-3 蛋白表达。提示黄芪多糖可以增加放疗引起鼻咽癌细胞的凋亡, 其作用机制可能与抑制 EMT 和 Akt/ERK 通路的表达有关。

白藜芦醇是存在于虎杖、何首乌、决明子等多种药用植物中的多酚类化合物, 具有抗肿瘤、抗炎、降脂等活性^[57]。张文银^[58]发现, 白藜芦醇可以增加鼻咽癌细胞对放疗的敏感性, 并可抑制 CNE-1 细胞中细胞周期相关 E2F 转录因子 1 (E2F transcription factor 1, E2F1) 表达; 运用慢病毒载体分别升高和降低 E2F1 表达, 结果发现升高 E2F1 表达可以逆转白藜芦醇对 CNE-1 细胞放射增敏的作

用, 同时促进 p-Akt 蛋白表达, 而降低 E2F1 表达可以增强放疗敏感, 同时抑制 p-Akt 表达。提示白藜芦醇的放疗增敏作用与降低 PI3K/Akt 通路关键蛋白的表达有关。

天花粉蛋白是从天花粉中提取出的一种碱性蛋白, 具有抗肿瘤、抗病毒、免疫调节等药理作用^[59]。Wang 等^[60]通过体外细胞实验和体内鼻咽癌移植瘤模型验证天花粉蛋白可以增加人鼻咽癌细胞 SUNE-1 对放疗的敏感性, 其作用机制与抑制 PI3K/Akt 通路表达密切相关。

中医药通过 PI3K/Akt 通路对鼻咽癌的调控作用见表 1。

表 1 中医药通过 PI3K/Akt 通路对鼻咽癌的调控作用

药物	作用对象	作用靶点	作用结果	文献
山豆根氯仿提取物	CNE-1、CNE-2、Np-69 细胞	cyclin D1、cyclin B1、CDK、p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt、p-mTOR、mTOR 表达降低	抑制细胞增殖	[14]
山豆根苯并呋喃化合物	CNE-1、CNE-2 细胞	PI3K、Akt 表达和 Bcl-2/Bax 比值降低, caspase-3、caspase-7、caspase-8、cleaved-caspase-9 表达升高	诱导细胞凋亡	[28]
莪术醇	CNE-2 细胞	p-Akt、cyclin D1 表达降低, GSK-3 β 、p-GSK-3 β 表达升高	抑制细胞增殖	[16]
鸦胆子苦醇	CNE-1、CNE-2、5-8F、6-10B 细胞, 裸鼠移植瘤	Akt、cyclin D1、cyclin B1、Cdc25C、Cdc2 表达降低	抑制细胞增殖	[17]
高良姜素	TW 039、TW 076 细胞	p-Akt、Bcl-2 表达降低, Bax、caspase-3 表达升高	诱导细胞凋亡	[27]
吴茱萸碱	5-8F 细胞	PI3K、p-Akt、XIAP、Survivin 表达降低	诱导细胞凋亡	[30]
虎杖苷	CNE-1 细胞	PI3K、Akt、mTOR 表达降低	诱导细胞凋亡	[32]
黄芪甲苷	裸鼠移植瘤	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 表达降低, Beclin-1 表达和 LC3 II/LC3 I 比值升高	诱导细胞自噬	[39]
山楂酸	CNE-2 细胞	PI3K-p110 α 、p-Akt、p-mTOR、P62 表达降低, LC3 II/LC3 I 比值升高	诱导细胞自噬	[41]
去氢木香内酯	CNE-1 细胞	PI3K、Akt、mTOR 表达降低, LC3 II/LC3 I 比值升高	诱导细胞自噬	[42]
血根碱联合 5-FU	裸鼠移植瘤	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、P62 表达降低, Beclin-1、LC3 表达升高	诱导细胞自噬	[43]
华蟾素	5-8F 细胞	PI3K、p-Akt、c-Jun、N-cadherin 表达降低, ENKUR、E-cadherin 表达升高	抑制细胞 EMT、抑制转移	[49]
紫草素	HONE 1、SUNE-1 细胞	p-PI3K、p-Akt、MMP-3、MMP-9 表达降低	抑制侵袭转移	[51]
冬凌草甲素	CNE-2、HNE-1 细胞	p-Akt、Vimentin 表达降低, E-Cadherin 表达升高	抑制 EMT、抑制侵袭转移	[53]
黄芪多糖	CNE-1 细胞	p-Akt、p-ERK、N-cadherin 表达降低, E-cadherin、Bax、caspase-3 表达升高	抑制 EMT、放疗增敏	[56]
白藜芦醇	CNE-1 细胞	p-Akt、E2F1 表达降低	放疗增敏	[58]
天花粉蛋白	SUNE-1 细胞、裸鼠移植瘤	p-Akt、p-ERK 表达降低, cleaved-caspase-3 表达升高	放疗增敏	[60]
小檗碱联合人参皂苷 Rg3	CNE-2、6-10B 细胞	PI3K、p-Akt、PCNA 表达降低	抑制细胞增殖	[19]
	裸鼠移植瘤	p-Akt、Bcl-2、Survivin 表达降低, Bax 表达升高	诱导细胞凋亡	[33]
益气解毒方水提物	CNE-1、CNE-2 细胞	PI3K、p-Akt、Akt、cyclin D1、CDK 表达降低	抑制细胞增殖	[22]
	CNE-2Z 细胞	PI3K、p-Akt、p-mTOR 表达降低, Beclin-1、LC3 表达升高	诱导细胞自噬	[44]

6 结语与展望

近年来, 对鼻咽癌发病机制的探索已取得了显著进展。其中, PI3K/Akt 信号通路因其在鼻咽癌的生成与发展过程中的重要作用被广泛研究, 抑制 PI3K/Akt 信号通路的表达可能成为鼻咽癌防治的新思路和新靶点。中药提取物及其活性成分可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路实现抑制鼻咽癌细胞增殖、诱导凋亡、放疗增敏等作用, 为中医药防治鼻咽癌增添新内涵。

但是, 此类研究也存在许多局限性, 中医学的核心思想在于辨证论治, 而目前研究对象多为中药单体, 关于中

药复方的研究较少, 无法体现中医学辨证论治的思想。多数研究停留在中药提取物及其活性成分的抗肿瘤作用与鼻咽癌细胞的通路蛋白表达之间存在相关性, 更深层次的机制有待研究。多项研究表明, 中药提取物及其活性成分可以同时调节多条信号通路的表达, 而各通路之间可能存在的协助或拮抗作用尚不明确。目前研究为基础实验, 缺少多中心、大样本的临床验证, 并且关于中药提取物及其活性成分的安全性研究较少有碍临床推广。在后期研究中, 应积极利用生物信息、大数据、高通量芯片测序技术、基因编辑技术等新兴手段探究中医药基于 PI3K/Akt 信号通路

治疗鼻咽癌深层次机制，筛选出新的药物靶点，加快创新药物的研发，促进中医药现代化的发展。

参考文献:

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Chen Y P, Chan A T C, Le Q T, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.

[3] 曾 辉, 朱镇华. 2001 年至 2021 年中医药防治鼻咽癌的文
献计量学分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(11):
1802-1808.

[4] Nürnberg B, Beer-Hammer S. Function, regulation and
biological roles of PI3Kγ variants[J]. *Biomolecules*, 2019, 9
(9): 427.

[5] Yu J S L, Cui W. Proliferation, survival and metabolism: the
role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate
determination[J]. *Development*, 2016, 143(17): 3050-3060.

[6] 钟佳琳, 郑 立, 贺 花, 等. PI3K/Akt 信号通路相关的生
物学调控机制研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2019,
38(1): 143-147.

[7] Wang X Y, Huang Y X, Guo R H, *et al.* Clinicopathological
significance of ROCK1 and PIK3CA expression in
nasopharyngeal carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(3):
1064-1068.

[8] Qin H, Qin C. Downregulation of long non-coding RNA NR2F2-
AS1 inhibits proliferation and induces apoptosis of
nasopharyngeal carcinoma cells by upregulating the expression of
PTEN[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(2): 1145-1150.

[9] 陈彦竹, 何 倩, 马宏志, 等. PI3K-Akt/mTOR/AMPK 通路
基因突变与鼻咽癌疗效及预后的关系[J]. 中南大学学报
(医学版), 2022, 47(2): 165-173.

[10] Lin J X, Xie X S, Weng X F, *et al.* Overexpression of IC53d
promotes the proliferation of gastric cancer cells by activating the
Akt/GSK3β/cyclin D1 signaling pathway[J]. *Oncol Rep*,
2019, 41(5): 2739-2752.

[11] Yuan Y, Fan Y L, Gao Z C, *et al.* SHP2 promotes proliferation
of breast cancer cells through regulating cyclin D1 stability *via*
the PI3K/AKT/GSK3β signaling pathway[J]. *Cancer Biol
Med*, 2020, 17(3): 707-725.

[12] Tchakarska G, Sola B. The double dealing of cyclin D1[J]. *Cell
Cycle*, 2020, 19(2): 163-178.

[13] 周思雨, 陈金鹏, 刘志东, 等. 山豆根的化学成分和药理作
用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(5): 1510-1521.

[14] Shuo W, Song Z J, Gong X M, *et al.* Chloroform extract from
Sophora Tonkinensis Gagnep. inhibit proliferation, migration,
invasion and promote apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells
by silencing the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J].
J Ethnopharmacol, 2021, 271: 113879.

[15] Hashem S, Nisar S, Sageena G, *et al.* Therapeutic effects of
curcumin in several diseases; an overview[J]. *Nutr Cancer*,

2021, 73(2): 181-195.

[16] Li X M, Liu H W, Wang J, *et al.* Curcumin induces cell cycle
arrest and apoptosis by inhibiting IGF-1R/PI3K/Akt signaling
pathway in human nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells[J].
Phytother Res, 2018, 32(11): 2214-2225.

[17] Guo S B, Zhang J L, Wei C R, *et al.* Anticancer effects of
brusatol in nasopharyngeal carcinoma through suppression of the
Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Cancer Chemother
Pharmacol*, 2020, 85(6): 1097-1108.

[18] 余文雅, 田道法, 王贤文. 田道法教授基于“气虚染毒”学
说治疗鼻咽癌临证经验总结[J]. 中国中西医结合耳鼻喉喉
科杂志, 2023, 31(1): 69-74.

[19] 周芳亮, 胡 晶, 蔺 婷, 等. PI3K/Akt 信号通路在小檗碱
联合人参皂苷 Rg3 诱导鼻咽癌细胞凋亡中的调控作用[J].
中国药理学通报, 2021, 37(1): 43-52.

[20] González-Magaña A, Blanco F J. Human PCNA structure,
function and interactions[J]. *Biomolecules*, 2020, 10
(4): 570.

[21] 刘 洁, 胡 晶, 戴 娜, 等. 益气解毒方主要三萜类化合
物抑制鼻咽癌 CNE2 细胞增殖效应的比较[J]. 湖南中医药
大学学报, 2019, 39(11): 1315-1320.

[22] 邹 攀. 益气解毒方及其活性化合物槲皮素抗鼻咽癌的作
用机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.

[23] Morana O, Wood W, Gregory C D. The apoptosis paradox in
cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1328.

[24] Mai Z H, Sun H, Yang F F, *et al.* Bad is essential for Bcl-xL-
enhanced Bax shuttling between mitochondria and cytosol[J].
Int J Biochem Cell Biol, 2023, 155: 106359.

[25] Shultz J C, Goehle R W, Wijesinghe D S, *et al.* Alternative
splicing of caspase 9 is modulated by the phosphoinositide 3-
kinase/Akt pathway *via* phosphorylation of SRp30a[J]. *Cancer
Res*, 2010, 70(22): 9185-9196.

[26] Rampogu S, Gajula R G, Lee K W. A comprehensive review on
chemotherapeutic potential of galangin[J]. *Biomed
Pharmacother*, 2021, 141: 111808.

[27] Lee C C, Lin M L, Meng M, *et al.* Galangin induces p53-
independent S-phase arrest and apoptosis in human
nasopharyngeal carcinoma cells through inhibiting PI3K-Akt
signaling pathway[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(3):
1377-1389.

[28] 张文玉. 山豆根苯并呋喃化合物对鼻咽癌细胞 CNE-1 和
CNE-2 增殖、凋亡的影响及其作用机制[D]. 南宁: 广西中
医药大学, 2020.

[29] 李 玲, 刘 杨, 夏 凡, 等. 吴茱萸碱对肺癌荷瘤小鼠
生长及 HIF-1α/VEGF 信号通路的影响[J]. 世界中医药,
2023, 18(13): 1867-1871.

[30] 郭利培, 刘 洁, 张文青, 等. 吴茱萸碱调控 PI3K/AKT 信
号通路抑制鼻咽癌细胞增殖和诱导凋亡[J]. 湖南中医药大
学学报, 2023, 43(4): 612-618.

[31] 林 思, 秦慧真, 邓玲玉, 等. 虎杖苷药理作用及机制研究
进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 241-250.

[32] 钟华林, 李玲波, 覃焕桦, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号

通路探讨虎杖苷诱导鼻咽癌细胞凋亡的初步研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(10): 536-540.

[33] 周芳亮, 蔺 婷, 刘 洁, 等. 小檗碱联合人参皂苷 Rg3 对鼻咽癌裸鼠移植瘤细胞的干预作用[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(18): 1496-1502.

[34] 方 震, 罗 玉, 蔺晓源, 等. 中药调控自噬干预高血压肾病研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1515-1519; 1525.

[35] Klionsky D J, Abdelmohsen K, Abe A, *et al.* Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) [J]. *Autophagy*, 2016, 12(1): 1-222.

[36] Song X, Lee D, Dilly A, *et al.* Crosstalk between apoptosis and autophagy is regulated by the arginylated BiP/Beclin-1/p62 complex[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(7): 1077-1091.

[37] Wang Y X, Qiu W S, Liu N, *et al.* Forkhead box K1 regulates the malignant behavior of gastric cancer by inhibiting autophagy[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4): 107.

[38] Zhang J Q, Wu C X, Gao L, *et al.* Astragaloside IV derived from *Astragalus membranaceus*: A research review on the pharmacological effects[J]. *Adv Pharmacol*, 2020, 87: 89-112.

[39] 蔺 婷, 彭佳欣, 陶阳阳, 等. 黄芪甲苷通过 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导鼻咽癌细胞自噬和凋亡[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24): 113-121.

[40] Ooi K X, Poo C L, Subramaniam M, *et al.* Maslinic acid exerts anticancer effects by targeting cancer hallmarks[J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154631.

[41] 周芳亮, 胡 梅, 胡 晶, 等. 山楂酸通过 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导鼻咽癌 CNE2 细胞自噬研究[J]. 中草药, 2020, 51(9): 2481-2485.

[42] 李 征, 蔡晓航, 李 钢, 等. 去氢木香内酯通过 PI3K/Akt/mTOR 通路对鼻咽癌细胞自噬和凋亡的影响及机制[J]. 广东药科大学学报, 2023, 39(1): 100- 105.

[43] 彭佳欣, 陶阳阳, 彭江敏, 等. 血根碱联用 5-氟尿嘧啶对鼻咽癌裸鼠移植瘤细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(24): 2092-2098.

[44] 蔺 婷, 戴 娜, 罗晶婧, 等. 益气解毒方通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导鼻咽癌细胞自噬的研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1484-1488.

[45] Niland S, Riscanevo A X, Eble J A. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 41-46.

[46] Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases[J]. *Amino Acids*, 2011, 41(2): 271-290.

[47] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226.

[48] Dai C L, Zhang R J, An P, *et al.* Cinobufagin: a promising therapeutic agent for cancer[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 30: 059.

[49] 李文敏. 华蟾素通过 ENKUR 抑制鼻咽癌转移的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.

[50] Wang F F, Yao X S, Zhang Y W, *et al.* Synthesis, biological function and evaluation of shikonin in cancer therapy[J]. *Fitoterapia*, 2019, 134: 329-339.

[51] Zhang J J, Zhou J C, Xiao S F. Shikonin inhibits growth, invasion and glycolysis of nasopharyngeal carcinoma cells through inactivating the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt signal pathway[J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(9): 932-941.

[52] Li X, Zhang C T, Ma W, *et al.* Oridonin: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 645824.

[53] Liu W, Huang G B, Yang Y, *et al.* Oridonin inhibits epithelial-mesenchymal transition of human nasopharyngeal carcinoma cells by negatively regulating AKT/STAT3 signaling pathway[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(1): 81-87.

[54] Chang L, Graham P H, Ni J, *et al.* Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the treatment of prostate cancer radioresistance[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(3): 507-517.

[55] Mardanshahi A, Gharibkandi N A, Vaseghi S, *et al.* The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway inhibitors enhance radiosensitivity in cancer cell lines[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(8): 1-14.

[56] 张树聪, 蔡治祥, 王学涛, 等. 黄芪多糖对人鼻咽癌 CNE-1 细胞的放疗增敏及上皮间质转化的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 59-66.

[57] Zhang L X, Li C X, Kakar M U, *et al.* Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 1121-1164.

[58] 张文银. 白藜芦醇对鼻咽癌细胞放疗增敏的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.

[59] Lu J Q, Wong K B, Shaw P C. A sixty-year research and development of trichosanthin, a ribosome-inactivating protein[J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(3): 178.

[60] Wang W, Tan B, Zhang J W, *et al.* Human nasopharyngeal carcinoma can be radiosensitized by trichosanthin *via* inhibition of the PI3K pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4181-4186.