

PI3K/Akt 信号传导通路与肿瘤多药耐药研究进展

张晔 刘云鹏

磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B [phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), PI3K/Akt] 信号传导通路作为细胞生存重要通路之一,在促进细胞生长、增殖,促进细胞运动、侵袭,抑制细胞凋亡,促进血管生成,抵抗化疗和放疗等方面起重要作用。近年来,关于 PI3K/Akt 信号通路与药物耐药性关系的研究越来越多,并被认为是化疗耐药治疗的新靶点。Akt 是 PI3K/Akt 通路中的关键性效应分子,多种肿瘤组织中都有 Akt 的过度表达和活化。多项实验表明,化疗药物可增加 Akt 磷酸化水平,使肿瘤细胞产生化疗耐受,深入研究其作用机制,可能为肿瘤的基因治疗、抗肿瘤药物开发提供新靶点。

一、PI3K/Akt 信号传导通路及其活化机制

PI3K/Akt 通路(又称 Akt 或 PKB 通路)是新近发现的一条酪氨酸激酶级联信号传导通路,是细胞生存通路之一。PI3K 激活可使膜磷酸肌醇磷酸化,催化肌醇环上 3 位羟基生成磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-diphosphate, PIP2)及 PIP3,它们均可作为第二信使在细胞中传递信号,可通过与 Akt 的 PH 区结合来激活 Akt。在多种肿瘤组织如卵巢癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、乳腺癌、胰腺癌、肺癌、子宫内膜癌等中都有 Akt 的过度表达和活化^[1-6],有文献报道,多种生长因子(如 EGF、PDGF、IGF、HGF、NGF 等)、胰岛素、细胞因子等均可通过 PI3K/Akt 通路刺激 Akt 的活化^[7-10]。Akt 是一种 Ser/Thr 蛋白激酶,在磷脂酰肌醇依赖的蛋白激酶协同作用下,PIP2 和 PIP3 可与 Akt 结合,导致 Akt 从胞质转位到胞膜,并促进 Akt 的磷酸化。磷酸化是 Akt 活化的必要条件,激活的 Akt 主要通过促进 Bad (Bcl-2 家族促凋亡成员之一)、哺乳动物 rapamycin 靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)、Caspase 家族、糖原合酶激酶-3 (GSK-3) 等下游底物磷酸化而发挥广泛的生物学效应,包括抗凋亡、促细胞生存等功能。

二、PI3K/Akt 信号传导通路与细胞生物学功能的关系

PI3K/Akt 信号传导通路活化可促进细胞生长、增殖,抑制多种刺激诱发的细胞凋亡,促进细胞周期进展以及促进细胞运动、侵袭、转移,参与血管形成,同时在介导肿瘤多药耐药导致化疗和放疗抵抗方面发挥重要作用。

1. 抑制细胞凋亡: PI3K/Akt 信号传导通路可调控多个与细胞凋亡有关的家族从而抑制细胞凋亡。(1) Bcl-2 家族。Akt 磷酸化 Bad,引起 Bad 与 14-3-3 蛋白结合,阻止其与抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-XL 的相互作用,发挥抑凋亡作用。Akt 也磷酸化 Bax,使 Bax 停留在细胞质中,促进它和 Bcl-2 抗凋亡家族成员 Mcl-1 和 Bcl-XL 形成异源二聚体的能力,抑制凋亡。Bix、Bcl-2、Bcl-XL 也被 Akt 磷酸化失活,从而灭活了它们的抗凋亡能力^[11]。(2) Forkhead 转录因子的 Foxo 家族。Foxo 家族 FKHR、FKHRL1、AFX 是 Akt 的直接下游作用底物,Akt 能够磷酸化 FKHR、FKHRL1 及 AFX,其中磷酸化的 FKHR、FKHRL1 能够和 14-3-3 蛋白结合,而 AFX 借助于 Crm1 (chromosomal region maintenance protein 1) 的结合,从胞核移到胞质,不能调节胞核中的靶基因,同时也丧失了下调 FasL、P27klp1 mRNA 及蛋白质表达水平、上调 cyclin D 蛋白表达的功能,因而抑制凋亡^[12]。有学者认为 Akt 介导的 Forkhead 转录因子失活有助于细胞转化和再生,对于 G0 期细胞再次进入细胞周期是关键的一步^[13]。(3) 细胞凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)。包括 cIAPs-1、cIAPs-2、XIAP 和生存素 (survivin)。Gagnon 等^[14] 研究证实 Akt 上调子宫内膜癌中 cIAP-1。Akt 还可以磷酸化卵巢癌中的 XIAP,使其免于泛素化和降解,从而发挥抑凋亡作用^[15]。PI3K/Akt 活性的抑制可下调 survivin 表达,从而阻断细胞周期的进程^[16]。(4) caspase-9。Akt 磷酸化 caspase-9,抑制其蛋白酶活性,阻止它的促凋亡作用^[17]。

2. 促进细胞增殖:活化的 Akt 蛋白调节许多与细胞增殖相关的底物,如 mTOR、GSK-3、P21Cip1、CREB 和 TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) 等。(1) PI3K/Akt/mTOR 途径。mTOR 是新发现的被称之为磷酸肌醇激酶 3 相关激酶中的一员,可调节至少三种在翻译过程中有重要作用的蛋白:4E-BP1、P70S6K 和真核细胞翻译起始因子 4GI。在卵巢癌、前列腺癌细胞中,PI3K 传递一个有丝分裂原信号给 Akt,Akt 可直接磷酸化 mTOR,进而调节 P70S6K,介导 G1 进展和 cyclin 表达^[18]。mTOR 也可磷酸化 nPKCδ C 端疏水区的 Ser662 位点及 nPKCε C 端疏水区的 Ser729 位点,使 nPKC 活性增加。PKCδ 近年来发现能介导 4E-BP1 的磷酸化,使之失活,抑制 4E-BP1 和 eIF-4E 之间的相互作用,刺激 5 帽状结构依赖的 mRNA 翻译^[19]。(2) GSK-3。GSK-3 能被 Akt 磷酸化,磷酸化失活后,拮抗 β-连环素的降解,胞质中 β-CAT 积聚并进入核内与 DNA 结合蛋白家族的淋巴细胞增强子/T 细胞因子 (LEF/TCF) 作用,启动转录过程,上调 c-Myc、c-Jun、cyclin D1 的表达,下调 E-cadherin 表达,有助于肿瘤发生。GSK-3βSer9 的磷酸化还阻碍 CREB 活性的增加^[20]。(3) P21cip1。在体内、外,Akt 均能够磷酸化 P21cip1,阻止 P21cip1 和

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.02.028

基金项目:国家自然科学基金青年基金(30901736);辽宁省教育厅资助科研项目(L2010641)

作者单位:110001 辽宁沈阳,中国医科大学附属第一医院肿瘤内科

通讯作者:刘云鹏,Email:liuyunpeng@medmail.com.cn

PCNA 复合物的形成,从而使 PCNA 能与聚合酶 δ 形成复合物,促进 DNA 复制。P21^{cip1}Thr145 磷酸化后与 cyclinE-cdk2、cyclinD-cdk4 结合减少,解除了对其活性的抑制,使 Rb 磷酸化,释放 E2F,促进 DNA 合成,细胞进入 S 期,促增殖^[21]。(4) CREB。CREB 的磷酸化和非磷酸化形式均可与 CRE (CAMP response element) 结合,但只有磷酸化的 CREB 可进一步与 CBP (CREB binding protein) 结合,激活转录发生。Akt 可磷酸化 CREB,刺激 CBP 招募到启动子上,活化细胞基因表达,刺激细胞生存^[22]。近年来还发现 CREB 是 Bcl-2 表达的阳性调节者,在 Bcl-2 启动子区域包含着一个 CRE 位点。研究证实 Akt 的活化增加 CREB 活性,导致 Bcl-2 启动子活性增加,Bcl-2 mRNA 水平增加,促进细胞生存^[23]。(5) TSC2;有研究发现 Akt 在体外直接磷酸化果蝇的 TSC2,使其失活,抑制 TSC1-TSC2 复合物的形成,抑制 4E-BP1,活化 P70S6K,因而刺激细胞生长^[24]。

3. 促进细胞的运动、侵袭、转移:Kim 等^[25]构建了表达突变的甲状腺激素受体 β 基因的鼠模型,在此基础上诱发甲状腺癌并使其发生远处转移。免疫组化和共聚焦显微镜显示,原发灶和转移灶中 Akt 都有高表达。尤其在肺转移灶中,免疫组化示 pAkt 高表达而正常鼠肺组织中仅少量表达。进一步实验证实^[26],细胞运动能力的增加是经过 Akt/mTOR/P70S6K 途径,P70S6K 的活化能促进肌动蛋白的细丝重构,促进细胞运动。当使用 PI3K/Akt 的抑制剂 LY294002 时,pAkt 的活性降低 50%~60%,细胞运动能力下降 57%。

4. 促进血管形成:乳腺癌研究中发现,ErbB-2 信号诱导 VEGF-A 基因转录依赖 PI3K/Akt/mTOR 通路的活化,该通路的活化能明显增加 VEGF 蛋白的合成^[27]。卵巢癌中,PI3K/Akt/mTOR 通路参与 4-羟基雌二醇诱导 VEGF-A 的表达,是卵巢癌发生的重要机制^[28]。进一步研究证实,PI3K/Akt/mTOR 通路在低氧反应和新生血管形成中发挥作用。PI3K 信号传导通路通过诱导细胞生存、分化和血管形成,在新生血管的发生发展和耐药方面发挥重要作用,也因此成为新生血管干预治疗的新靶点。

三、PI3K/Akt 信号传导通路和肿瘤多药耐药的关系

近年来,研究表明 PI3K/Akt 信号通路在许多恶性肿瘤中过度活化^[29]。

1. Akt 和实体瘤多药耐药:Han 等^[30]发现胃癌 AGS 细胞中上调 PI3K/Akt 的表达导致 P-gp 相关及不相关药物耐药,该研究还揭示了 P-gp、Bcl-2 及 Bax 的改变可能与 PI3K/Akt 通路相关性耐药有关。Oki 等^[31]报道了 Akt 的活化与多种化疗药物如 5-FU、阿霉素、丝裂霉素 C 及顺铂耐药有关,其机制与 PTEN 基因的杂合性丢失密切相关。Yuan 等^[32]发现卵巢癌耐吉西他滨细胞株 A2780CP 中存在 PI3K/Akt 通路的过度活化,活化的 Akt 通过抑制凋亡信号激酶(ASK)而抑制 ASK 下游 JNK 和 P38 的活性,从而导致耐药性的产生。Jin 等^[33]发现 Ras 介导的乳腺癌细胞株 MCF7 对阿霉素、紫杉醇以及 5-Fu 的耐药与 PI3K/Akt 的活性升高有关,抑制 PI3K/Akt 可以逆转 MCF7 的耐药性。Simon 等^[34]发现使用 PI3K 抑制剂可以明显增强胰腺癌耐药株对吉西他滨的敏感性。近期,我们报道了 E3 泛素连接酶 Cbl-b 能够与 PI3K 的 P85 亚单位结合位点相互作用而抑制 Akt 的活力,促进多药耐药胃癌细胞凋亡,逆转耐药^[35]。

2. 血液系统肿瘤:O'Gorman 等^[36]发现抑制 PI3K/Akt 通路可以显著降低 HL60 的耐药性,增强多种化疗药物诱导的 HL60 细胞凋亡。Jazirehi 等^[37]发现 Akt 活化与非霍奇金淋巴瘤 B 细胞的化疗耐药有关,抑制 Akt 通路可以明显增强紫杉醇诱导的凋亡,降低细胞株的耐药性。

四、抑制 PI3K/Akt 通路和肿瘤多药耐药逆转的关系(图 1)

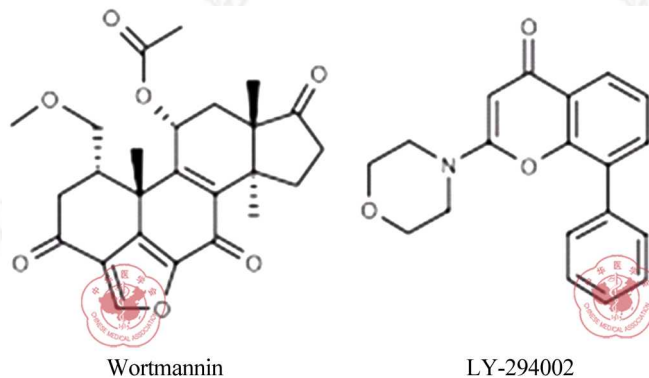


图1 PI3K 抑制剂Wortmannin和LY294002的分子结构式

近年的研究中,真菌代谢物 Wortmannin 作为高选择性的 PI3K I 型抑制剂,与 P110 催化亚单位结合而不可逆地抑制 PI3K,IC50 范围为 2~4 nmol/L。Wortmannin 能明显抑制细胞的增殖反应和(或)促进凋亡,每天口服 Wortmannin 能抑制荷瘤的 SCID 鼠乳腺癌或胰腺癌的 Akt 磷酸化达 50% 以上,并缩小肿瘤体积。另一种 PI3K 抑制剂 LY294002 可竞争地、不可逆地抑制 PI3K 的 ATP 结合位点。LY294002 能导致胰腺癌细胞系、胃癌细胞系(MKN-45)G1 期阻滞,该作用与 P27/Kip1 水平增加,Cyclin D、Cyclin E 水平降低,RB 蛋白超磷酸化被抑制有关。非小细胞肺癌、人鼻咽癌中,LY294002 能抑制 Akt 磷酸化及其活性并诱导凋亡,LY294002 也能抑制卵巢癌的生长^[38-39]。另外一些实验结果提示,Wortmannin 和 LY294002 能增强化疗或放疗的疗效。因此,应用该通路的靶点可能具有治疗效应。前面所述的 Wortmannin 和 LY294002 均直接抑制 PI3K,而不直接抑制 Akt。Ogata 等^[40]报道磷脂酰肌醇和脂质类似物(PIAS)通过与 Akt 的 PH 结构域的磷脂酰肌醇结合位点相互作用而抑制

Akt 的活力。

五、结语与展望

作为细胞生存重要通路之一的 PI3K/Akt 信号传导通路在促进细胞生长、增殖,促进细胞运动、侵袭,抑制细胞凋亡、促进血管生成等方面起重要作用。目前研究证实多种肿瘤组织中都有 Akt 的过度表达和活化,同时研究结果提示我们 PI3K/Akt 通路活化可能是多药耐药产生的新机制,Akt 作为细胞生存的一个关键性因子,对于肿瘤耐药逆转治疗具有十分重要的意义。深入研究其作用机制,应用新型的逆转药物成为多药耐药研究的重点,PI3K/Akt 信号通路与细胞耐药的的关系有望成为新的研究亮点。

目前,PI3K/Akt 通路在肿瘤多药耐药机制中的研究国外刚刚起步,尤其是重要枢纽分子 Akt 活性与多药耐药产生和逆转的关系还没有更为详细的研究报道。深入研究 PI3K/Akt 通路在多药耐药中的具体机制可能为肿瘤治疗提供一个新的靶点。

参 考 文 献

- [1] Lane D, Robert V, Grondin R, et al. Malignant ascites protect against TRAIL-induced apoptosis by activating the PI3K/Akt pathway in human ovarian carcinoma cells. *Int J Cancer*, 2007, 121(6):1227-1237.
- [2] Chen Y, Wang Z, Chang P, et al. The effect of focal adhesion kinase gene silencing on 5-fluorouracil chemosensitivity involves an Akt/NF-kappaB signaling pathway in colorectal carcinomas. *Int J Cancer*, 2010, 127(1):195-206.
- [3] Gao X, Deeb D, Jiang H, et al. Synthetic triterpenoids inhibit growth and induce apoptosis in human glioblastoma and neuroblastoma cells through inhibition of pro-survival Akt, NF-kappaB and Notch1 signaling. *J Neurooncol*, 2007, 84(2):147-157.
- [4] Dan HC, Baldwin AS. Differential involvement of IkappaB kinases alpha and beta in cytokine- and insulin-induced mammalian target of rapamycin activation determined by Akt. *J Immunol*, 2008, 180(11):7582-7589.
- [5] Ripka S, Neesse A, Riedel J, et al. CUX1: target of Akt signaling and mediator of resistance to apoptosis in pancreatic cancer. *Gut*, 2010, 59(8):1101-1110.
- [6] Lim WT, Zhang WH, Miller CR, et al. PTEN and phosphorylated AKT expression and prognosis in early- and late-stage non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*, 2007, 17(4):853-857.
- [7] Zhang H, Bajraszewski N, Wu E, et al. PDGFRs are critical for PI3K/Akt activation and negatively regulated by mTOR. *J Clin Invest*, 2007, 117(3):730-738.
- [8] Kumar N, Afeyan R, Sheppard S, et al. Quantitative analysis of Akt phosphorylation and activity in response to EGF and insulin treatment. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 354(1):14-20.
- [9] Cao H, Dronadula N, Rao GN. Thrombin induces expression of FGF-2 via activation of PI3K-Akt-Fra-1 signaling axis leading to DNA synthesis and motility in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(1):C172-182.
- [10] Yang CM, Lin MI, Hsieh HL, et al. Bradykinin-induced p42/p44 MAPK phosphorylation and cell proliferation via Src, EGF receptors, and PI3K/Akt in vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol*, 2005, 203(3):538-546.
- [11] Badr G, Saad H, Waly H, et al. Type I interferon (IFN-alpha/beta) rescues B-lymphocytes from apoptosis via PI3Kdelta/Akt, Rho-A, NFkappaB and Bcl-2/Bcl(XL). *Cell Immunol*, 2010, 263(1):31-40.
- [12] Basso AD, Solit DB, Munster PN, et al. Ansamycin antibiotics inhibit Akt activation and cyclin D expression in breast cancer cells that overexpress HER2. *Oncogene*, 2002, 21(8):1159-1166.
- [13] Suinters A, Madureira PA, Pomeranz KM, et al. Paclitaxel-induced nuclear translocation of FOXO3a in breast cancer cells is mediated by c-Jun NH2-terminal kinase and Akt. *Cancer Res*, 2006, 66(1):212-220.
- [14] Gagnon V, St-Germain ME, Parent S, et al. Akt activity in endometrial cancer cells: regulation of cell survival through cIAP-1. *Int J Oncol*, 2003, 23(3):803-810.
- [15] Johnson NC, Dan HC, Cheng JQ, et al. BRCA1 185delAG mutation inhibits Akt-dependent, IAP-mediated caspase 3 inactivation in human ovarian surface epithelial cells. *Exp Cell Res*, 2004, 298(1):9-16.
- [16] Zhao P, Meng Q, Liu LZ, et al. Regulation of survivin by PI3K/Akt/p70S6K1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 395(2):219-224.
- [17] Duguay D, deBlois D. Differential regulation of Akt, caspases and MAP kinases underlies smooth muscle cell apoptosis during aortic remodeling in SHR treated with amlodipine. *Br J Pharmacol*, 2007, 151(8):1315-1323.
- [18] Babchia N, Calipel A, Mouriaux F, et al. The PI3K/Akt and mTOR/P70S6K signaling pathways in human uveal melanoma cells: interaction with B-Raf/ERK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1):421-429.
- [19] Presneau N, Shalaby A, Idowu B, et al. Potential therapeutic targets for chordoma: PI3K/AKT/TSC1/TSC2/mTOR pathway. *Br J Cancer*, 2009, 100(9):1406-1414.
- [20] Wu X, Reiter CE, Antonetti DA, et al. Insulin promotes rat retinal neuronal cell survival in a p70S6K-dependent manner. *J Biol Chem*, 2004, 279(10):9167-9175.
- [21] Wang L, Cao XX, Chen Q, et al. DIXDC1 targets p21 and cyclin D1 via PI3K pathway activation to promote colon cancer cell proliferation. *Cancer Sci*, 2009, 100(10):1801-1808.
- [22] Peltier J, O'Neill A, Schaffer DV. PI3K/Akt and CREB regulate adult neural hippocampal progenitor proliferation and differentiation. *Dev*

- Neurobiol, 2007, 67(10):1348-1361.
- [23] Garat CV, Fankell D, Erickson PF, et al. Platelet-derived growth factor BB induces nuclear export and proteasomal degradation of CREB via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling in pulmonary artery smooth muscle cells. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(13):4934-4948.
- [24] Feng Z, Hu W, de Stanchina E, et al. The regulation of AMPK beta1, TSC2, and PTEN expression by p53: stress, cell and tissue specificity, and the role of these gene products in modulating the IGF-1-AKT-mTOR pathways. *Cancer Res*, 2007, 67(7):3043-3053.
- [25] Kim CS, Vasko VV, Kato Y, et al. AKT activation promotes metastasis in a mouse model of follicular thyroid carcinoma. *Endocrinology*, 2005, 146(10):4456-4463.
- [26] Liang Z, Brooks J, Willard M, et al. CXCR4/CXCL12 axis promotes VEGF-mediated tumor angiogenesis through Akt signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359(3):716-722.
- [27] Gao N, Nester RA, Sarkar MA. 4-Hydroxy estradiol but not 2-hydroxy estradiol induces expression of hypoxia-inducible factor 1alpha and vascular endothelial growth factor A through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/FRAP pathway in OVCAR-3 and A2780-CP70 human ovarian carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 196(1):124-135.
- [28] Huang Y, Hua K, Zhou X, et al. Activation of the PI3K/AKT pathway mediates FSH-stimulated VEGF expression in ovarian serous cystadenocarcinoma. *Cell Res*, 2008, 18(7):780-791.
- [29] Michl P, Downward J. Mechanisms of disease: PI3K/AKT signaling in gastrointestinal cancers. *Z Gastroenterol*, 2005, 43(10):1133-1139.
- [30] Han Z, Hong L, Han Y, et al. Phospho Akt mediates multidrug resistance of gastric cancer cells through regulation of P-gp, Bcl-2 and Bax. *J Exp Clin Cancer Res*, 2007, 26(2):261-268.
- [31] Oki E, Baba H, Tokunaga E, et al. Akt phosphorylation associates with LOH of PTEN and leads to chemoresistance for gastric cancer. *Int J Cancer*, 2005, 117(3):376-380.
- [32] Yuan ZQ, Feldman RI, Sussman GE, et al. AKT2 inhibition of cisplatin-induced JNK/p38 and Bax activation by phosphorylation of ASK1: implication of AKT2 in chemoresistance. *J Biol Chem*, 2003, 278(26):23432-23440.
- [33] Jin W, Wu L, Liang K, et al. Roles of the PI-3K and MEK pathways in Ras-mediated chemoresistance in breast cancer cells. *Br J Cancer*, 2003, 89(1):185-191.
- [34] Simon PO Jr, McDunn JE, Kashiwagi H, et al. Targeting AKT with the proapoptotic peptide, TAT-CTMP: a novel strategy for the treatment of human pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 2009, 125(4):942-951.
- [35] Zhang Y, Qu X, Hu X, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multi-drug resistance by the E3 ubiquitin ligase Cbl-b in human gastric adenocarcinoma cells. *J Pathol*, 2009, 218(2):248-255.
- [36] O'Gorman DM, McKenna SL, McGahon AJ, et al. Inhibition of PI3-kinase sensitises HL60 human leukaemia cells to both chemotherapeutic drug- and Fas-induced apoptosis by a JNK independent pathway. *Leuk Res*, 2001, 25(9):801-811.
- [37] Jazirehi AR, Vega MI, Chatterjee D, et al. Inhibition of the Raf-MEK1/2-ERK1/2 signaling pathway, Bcl-xL down-regulation, and chemosensitization of non-Hodgkin's lymphoma B cells by Rituximab. *Cancer Res*, 2004, 64(19):7117-7126.
- [38] Jiang H, Fan D, Zhou G, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor(LY294002) induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma in vitro and in vivo. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29:34.
- [39] Lane D, Robert V, Grondin R, et al. Malignant ascites protect against TRAIL-induced apoptosis by activating the PI3K/Akt pathway in human ovarian carcinoma cells. *Int J Cancer*, 2007, 121(6):1227-1237.
- [40] Ogata Y, Osaki T, Naka T, et al. Overexpression of PIAS3 suppresses cell growth and restores the drug sensitivity of human lung cancer cells in association with PI3-K/Akt inactivation. *Neoplasia*, 2006, 8(10):817-825.

(收稿日期:2010-10-08)

(本文编辑:巨娟梅)

张晔, 刘云鹏. PI3K/Akt 信号传导通路与肿瘤多药耐药研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5(2):446-449.