

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.05.019

Akt 信号分子和结直肠癌的关系

Akt signaling molecule's relationship with colorectal cancer

刁存启^{1,2}综述;毕经旺²,王宝成^{2△}审阅(1. 泰山医学院 研究生部,山东 泰安 271000; 2. 济南军区总医院 肿瘤科,山东 济南 250031)

[摘要] 在我国,结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,且是癌症相关死亡因素的第三大主要原因。近年来,结直肠癌的发病率和病死率呈逐年上升的趋势。在结直肠癌的发生、发展过程中,PI3K/Akt/mTOR 信号通路的异常活化起到十分重要的作用。其中,Akt 作为该通路的中间信号分子,在蛋白质合成、细胞代谢、细胞增殖与分化、抗凋亡及血管新生等事件中均起到十分关键的作用。本文就 Akt 信号分子及其在结直肠癌发生发展中的作用以及对结直肠癌预后和生存的影响进行综述。

[关键词] Akt/PKB;PI3K;p-Akt;结直肠癌;转移;细胞凋亡

[中图分类号] R735.3; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)05-0584-05

结直肠癌是常见恶性肿瘤之一,在我国其发病率及病死率呈逐年上升的趋势,严重危害人类健康^[1-3]。结直肠癌的发生发展是多种遗传学、表观遗传学和环境因素长期相互作用的结果^[4]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路的异常激活在结直肠癌的发生发展中起重要作用,Akt 作为该通路中的一个主要的信号分子,其作用越来越受重视^[5]。随着 Akt 信号通路在结直肠癌中作用的研究不断深入,人们对其在结直肠癌的发生发展、浸润转移、临床病理分期及预后等方面的作用及潜在临床价值的认识越发深刻^[6]。

1 Akt 信号通路概况

1.1 Akt 信号分子的特征

Akt 又称为 PKB (protein kinase B),是 PI3K 一个重要的下游信号分子,具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性,在蛋白质合成、细胞代谢、细胞生长和增殖、血管生成中起到关键作用^[7]。在人类基因组已发现基因编码的三个高度同源的 Akt 亚型: Akt1, Akt2 和 Akt3,分别位于 14q32、19q13 和 1q44 号染色体^[8,9]。Sale 等^[10]利用亚型特异性的反义寡核苷酸探针对 Akt 三个亚型的功能进行研究,发现三个亚型均参与下游底物活化,但以 Akt2 作用为主。三个亚型结构同源并具有相似的激活机制,但却各自具有截然不同的特性。每个 Akt 家族成员包含一个氨基末端同源结构域 (PH),一个中心催化结构域和一个羧基末端激酶调节域^[9]。

1.2 Akt 在组织中的分布状况

尽管 Akt 亚型有高度序列同源性,但其各自分

布和功能多不相同^[11]。Akt1 在大多数组织中表达; Akt2 在胰岛素敏感的组织中表达,包括脂肪组织、骨骼肌和肝脏; Akt3 在大脑和睾丸中显著表达^[12]。利用小鼠模型对 Akt 三个亚型的功能进行研究,发现剔除 Akt1 的小鼠表现为围生期死亡率增加和体重下降;剔除 Akt2 的小鼠表现为空腹血糖水平增高,肝葡萄糖输出增加及外周胰岛素抵抗的糖尿病样综合征;剔除 Akt3 的小鼠则表现为脑重量下降,但小鼠血糖及体重正常^[11]。

1.3 Akt 分子的激活

在肿瘤微环境刺激下,许多生长因子和细胞因子,如胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 激活 PI3K^[13-14]。激活后的 PI3K 可将胞膜区的磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (PIP2) 转化成磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (PIP3), PIP3 作为第二信使可同时与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 和 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 的 PH 结构域结合,使 Akt 和 PDK1 转位至细胞膜,Akt 构象发生改变,暴露出其催化结构域的 Thr308 和 Ser473 位点^[12]。完整的 Akt 激活是通过催化结构

[基金项目] 山东省科技发展计划资助项目 (No. 2012YD18116); 山东省自然科学基金资助项目 (No. ZR2010HM059)。Project supported by Science Technology Development Program of Shandong Province (No. 2012YD18116), and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2010HM059)

[作者简介] 刁存启 (1988 -), 男, 山东临沂市人, 硕士生, 主要从事结直肠癌的基础与临床研究, E-mail: diaocunqi@163.com

[通信作者] 毕经旺 (Bi Jingwang, corresponding author), E-mail: jingwangbi@live.cn; 王宝成 (Wang Baocheng, co-corresponding author), E-mail: baochengwang@hotmail.com. △共同通信作者

域上两个高度保守和关键氨基酸残基(Thr308/Ser473)的磷酸化^[14-15]。Thr308 被 PDK1 磷酸化,并被维持呈活化状态;Ser473 可通过 DNA-PK(DNA 依赖的蛋白激酶)、PDK1、ILK(整合素连接激酶)和 Akt 自身磷酸化,但主要通过 mTORC2 复合体(雷帕霉素复合体 2 的药物作用靶点)被磷酸化^[14,16]。激活后的 Akt 通过磷酸化下游底物蛋白从而活化下游信号分子如糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)、BAD、MDM2、P21、P27、mTOR 和 Forkhead 转录因子(FOXO)等,调节细胞的存活生长、分化、增殖、代谢及凋亡抑制。

2 Akt 抑制结直肠癌细胞凋亡

在结直肠癌发生发展过程中,Akt 活化释放细胞存活信号,通过磷酸化激活或抑制其下游靶蛋白分子 Bad、caspase-9、Forkhead 等抑制细胞凋亡促进细胞存活^[17-18]。①Bad 是 BCL-2 家族促细胞凋亡成员之一,也是 Akt 下游作用靶点之一。正常情况下,Bad 与 BCL-XL 形成复合体促进细胞凋亡。激活 Akt 在 Ser112 位点磷酸化 Bad,磷酸化 Bad 与蛋白 14-3-3 结合,阻断 Bad 与 BCL-XL 结合形成复合体,导致 Bad 不能发挥促凋亡作用^[18-20]。此外,激活 Akt 也可使 BCL-2 家族成员 Bax 在其 Ser184 位点被磷酸化使 Bax 滞留在细胞质中,导致其与 MCL-1、BCL-XL 结合形成异源二聚体,从而抑制其促细胞凋亡的功能^[18,21]。②研究发现 Akt 通过磷酸化 caspase-9 直接抑制细胞色素 C 诱导的半胱天冬酶活化。caspase-9 有两个 Akt 磷酸化位点,分别为 Ser183 和 Ser196,Ser196 是 Akt 主要的磷酸化位点。Akt 磷酸化 caspase-9 后,其蛋白酶活性减低,导致其促细胞凋亡作用下降^[22]。③FKHRL1 是 Forkhead 转录因子家族成员之一。在生长因子缺乏的条件下,PI3K/Akt 信号通路失活,FKHRL1 脱磷酸化并积聚细胞核内,在胞核内 FKHRL1 通过激活凋亡基因(包括 Fas 配体基因),参与细胞凋亡过程。激活后的 Akt 可在 Thr32 和 Ser253 位点磷酸化 FKHRL1,磷酸化 FKHRL1 与 14-3-3 蛋白结合并相互作用,使 FKHRL1 在细胞质中持续磷酸化,从而抑制了 FKHRL1 激活转录功能。此外,磷酸化 FKHRL1 与 14-3-3 蛋白结合可阻止 FKHRL1 通过内源性磷酸酶脱磷酸化,进而延长 Akt 活性,促进细胞生存^[23-24]。

3 Akt 促进结直肠癌血管生成

研究^[25]发现,血管生成是肿瘤生长转移的基本

条件,多条信号通路参与肿瘤血管生成的调控,比如 PI3K/Akt 信号通路。血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成中关键的生长、通透因子,在结直肠癌中经常被调节^[26-27]。在结直肠癌形成过程中,Akt 参与调节 VEGF 介导的血管生成过程中的多个阶段。Gordan 等^[28]发现,Akt 信号通路通过多种途径调节低氧诱导因子 1(HIF-1)和特异性蛋白质 1(SP-1)的表达,进一步促进 VEGF 在内皮细胞和肿瘤细胞中表达^[14,29]。VEGF 表达结合并激活血管内皮生长因子受体(VEGFRs),即受体酪氨酸激酶(RTKs),进而激活 Akt 信号促进内皮细胞生长并增加血管通透性使内皮细胞迁移,从而有利于新生血管的生成和延伸。此外,内皮细胞中 Akt 可通过磷酸化 girdin 基底蛋白调节血管生成中血管萌芽和形成分支所必需的 VEGF 依赖细胞的迁移,活化的 Akt1 在内皮细胞中超表达导致血管异常扩张和高通透性的形成^[14]。研究表明,肿瘤进展过程中 Akt 和 VEGF 相互作用形成正反馈循环促进血管生成。

研究发现,在结直肠癌新生血管形成过程中 Akt 还可与一氧化氮(NO)相互作用,通过各种机制磷酸化激活内皮一氧化氮合酶(eNOS),激活后的 eNOS 循环产生 NO 通过 Akt 信号调节内皮细胞迁移和血管生成^[14,30-31]。

4 pAkt 在结直肠癌中的表达及其临床意义

4.1 pAkt 在结直肠癌组织中的表达

研究^[32]发现,结直肠癌中 Akt1 基因突变率仅为 6%,但其却具有较高表达率,且与结直肠癌的发生发展密切相关。Itoh 等^[33]对 65 例结直肠癌患者的样本进行研究,发现 pAkt 表达率为 46%,其中 19 例(29%)强阳性,11 例(17%)中度阳性。此外,Ozlen 等^[34]利用免疫组化对 99 例结直肠浸润性癌组织进行研究,结果发现 19%(19/99)组织中 pAkt 染色强阳性,44%(44/99)中度阳性,30%(30/99)弱阳性,仅 7%(7/99)pAkt 染色为阴性。另外,Scartozzi 等^[35]对晚期结直肠癌转移灶中 pAkt 表达研究发现,pAkt 阳性表达率为 62%,提示 pAkt 在结直肠癌转移灶中也具有较高表达率。Yinxu 等^[36]利用免疫组化对结直肠癌组织及癌旁正常组织进行研究,发现结直肠癌组织中 pAkt 表达率为 68.3%(41/60),显著高于癌旁正常组织表达率 35%(7/20)($P < 0.001$)(表 1)。以上研究均提示 pAkt 蛋白在结直肠癌的发生发展中有重要作用。

Henderson 等^[37]对结直肠腺癌、腺瘤和正常肠黏膜组织进行研究,发现腺癌中 pAkt 表达平均值为

5.6, 而腺瘤和正常肠黏膜组织中平均值分别为 3.0 和 2.0。分析发现结直肠腺癌、腺瘤和正常肠黏膜组织之间 pAkt 的表达有显著统计学差异 ($P < 0.05$), 而腺瘤和正常肠黏膜组织之间 pAkt 的表达无明显差异 ($P = 0.61$)。说明在正常组织转变为腺瘤再进展为腺癌的过程中 pAkt 表达上调。另有文献^[34-38]报道, 在 57% 的腺瘤、57% 的散发性结直肠癌和 22% 的高度不稳定性微卫星遗传性非息肉性结肠癌中 pAkt 明显表达, 而在正常结肠黏膜和增生性息肉中 pAkt 不表达。上述文献报道表明, pAkt 表达参与结直肠癌发生发展的过程, 并可能是结直肠癌发生过程中的一个早期分子事件。

表 1 结直肠癌中 pAkt 基因的表达状况

文 献	病例数	pAkt 阳性
Saglam et al (2007) ^[34]	99	93(93%)
Scartozzi et al(2012) ^[35]	72	31(43%)
Baba et al(2011) ^[6]	717	448(62%)
Itoh et al(2002) ^[33]	65	52(80%)
Zhang et al(2012) ^[36]	60	41(68%)

4.2 pAkt 的表达与结直肠癌临床病理特征的关系

pAkt 在结直肠癌中表达与其血管浸润、淋巴结转移、肿瘤浸润深度及临床病理分期等密切相关。Yinxu 等^[36]利用免疫组化方法对 60 例结直肠癌样本进行研究, 发现 pAkt 表达与结肠癌患者的性别、年龄及肿瘤分化无显著相关性 ($P > 0.05$), 而与肿瘤大小、浆膜浸润及淋巴结转移呈显著相关性 ($P < 0.05$); 其研究结果还表明, pAkt 信号与 VEGF 信号彼此相互促进结直肠癌的发生、转移及血管生成^[36]。章亿刚等^[39]利用免疫组化方法对 72 例结直肠癌组织进行研究, 结果提示, 结肠癌组织分化越低, 则 pAkt 表达水平越高 ($P < 0.05$); 淋巴结转移组中的 pAkt 表达水平明显高于无淋巴结转移组 ($P < 0.01$); 组织学分型的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。国外也有研究^[34,40]报道, pAkt 表达与肿瘤病理阶段没有显著意义, 而与临床病理分期、淋巴管浸润和淋巴结转移呈显著相关性。Itoh 等^[33]研究结直肠癌中 pAkt 表达与临床病理参数的相关性, 结果发现, pAkt 表达与临床病理参数呈显著相关性, 如静脉血管浸润 ($P = 0.048$)、侵袭深度 ($P = 0.0007$)、临床病理分期 ($P = 0.0203$) 及淋巴结转移 ($P = 0.0216$)。此外, Henderson 等^[37]研究也证实

了 pAkt 表达与肿瘤分期 ($P = 0.49$) 及分级 ($P = 0.72$) 没有相关性。

4.3 pAkt 的表达与结直肠癌预后的关系

目前, 国内学者对于 pAkt 表达与结直肠癌预后的相关性仍存在一些争论。一些观点认为 pAkt 表达水平越高, 结直肠癌预后越差^[33]。Yinxu 等^[36]研究表明, pAkt 是结直肠癌的一个独立的预后指标, 并认为进一步大型长期随访研究更有益于证实 pAkt 对结直肠癌的预后价值。另有研究^[41]则显示, pAkt 表达与结直肠癌预后无相关性。Scartozzi 等^[35]对晚期转移性结直肠癌患者进行探究, 发现①原发性结直肠癌中 pAkt 表达与无疾病进展生存期 (2.4 months vs 6.5 months, $P = 0.0006$) 和总生存期 (7.8 months vs 26.7 months, $P < 0.0001$) 显著相关; ②结直肠癌转移灶中 pAkt 表达与相对危险度 (9% vs 58%, $P = 0.004$)、无疾病进展生存期 (2.3 months vs 9.2 months $P < 0.0001$) 及总生存期 (6.1 months vs 26.7 months $P < 0.0001$) 呈显著相关性; 该研究证实了 pAkt 表达水平高的结直肠癌患者预后较差, 并认为 pAkt 对于判断结直肠癌预后具有重要的临床意义。此外, Malinowsky 等^[42]利用 RPPA 技术研究 118 例 II 期原发结直肠癌患者的样本, 结果表明, pAkt 表达率低的患者比 pAkt 表达率高的患者 ($P = 0.032$) 无疾病生存期延长; 研究推测, pAkt 可作为监测结直肠癌患者肿瘤复发的生物指标之一。然而, Baba 等^[6]对 717 例结直肠癌患者随访资料进行 Kaplan-Meier 分析后认为 pAkt 表达与结直肠癌患者特异性生存期 (log-rank $P = 0.0005$) 及总生存期 (log-rank $P = 0.014$) 的延长有相关性。因此, pAkt 表达与结直肠癌预后之间的关系还有待进一步研究。

5 Akt 抑制剂

根据 Akt 抑制剂的活性机制, Akt 抑制剂可分为 6 大类, 包括 ATP 竞争蛋白激酶抑制剂、Akt 结构域的变构抑制剂、PIP3 结合抑制剂和 psuedosubstrate 抑制剂、GST-抗 Akt1-MTS、PX-316 等^[43]。此外, 还有 Akt1 反义寡核苷酸 RX-0201, 其在抗肿瘤临床试验中也已经取得良好的疗效^[43]。然而, 许多 ATP 竞争性抑制剂具有非选择性, 这类抑制剂特别在 Akt 突变或基因扩增的肿瘤患者中表现出有效性。但针对 Akt 靶点治疗的潜在危险是抑制剂可能代偿性增加依赖 Akt 的 PI3K 效应, Akt 对下游靶点负性调节的缺失也可能存在不利影响^[44]。尽管存在这些担忧, 但对于 Akt 抑制剂的临床研究仍在不

断的进行中。派立福辛是一种脂类 Akt 抑制剂,可作用于 Akt 激活过程,使 Thr308 及 Ser473 磷酸化失活而抑制 Akt 激酶活性,在治疗结直肠癌和多发性骨髓瘤的试验研究已进入 III 期临床试验研究^[45-46]。ISC-4 是一种具有远期前景的 Akt 抑制剂,在许多临床前研究试验中表现出优越的抗癌活性^[47-48]。Joshua 等^[49]利用 ISC-4 联合西妥昔单抗治疗对氟尿嘧啶耐药的结直肠癌患者进行研究显示,ISC-4 联合西妥昔单抗治疗对氟尿嘧啶耐药的结直肠癌表现出安全有效的治疗优势。此外,许多 Akt 抑制剂如 GDC-0068、MK2206、GSK2110183 等在抗多种肿瘤的临床前研究中显示出良好的抗肿瘤活性,当前已进入 II 期临床试验^[43]。另有一些 Akt 抑制剂如 GSK690693、AT7867、AZD5363 在晚期实体肿瘤中正在进行临床前研究^[50]。

6 展 望

近年来针对细胞信号通路的研究越来越多,Akt 作为信号通路中的一个作用靶点在癌症的发生发展中起到重要的作用,并受到越来越多的关注。大量研究表明,Akt 在结直肠癌中的状态可监测癌症的各个方面,如增殖速率、抵抗细胞凋亡、侵袭和转移及疾病预后等。通过深入了解 Akt 在结直肠癌中的作用机制,进一步认识 Akt 与结直肠癌预后的关系,将为结直肠癌的治疗、病情进展的监测和预后判断提供一个新的治疗靶点和新的策略,为抗肿瘤药物的研发提供新的方向。

[参 考 文 献]

[1] Yamane L, Reis RM, Guimaraes DP, et al. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (10): 2634-2640.

[2] Saif MW, Chu E. Biology of colorectal cancer [J]. *Cancer J*, 2010, 16(3): 196-201.

[3] Rychahou PG, Kang J, Gulhati P, et al. Akt2 overexpression plays a critical role in the establishment of colorectal cancer metastasis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(51): 20315-20320.

[4] Agarwal E, Brattain MG, Chowdhury S, et al. Cell survival and metastasis regulation by Akt signaling in colorectal cancer [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(8): 1711-1719.

[5] LoPiccolo J, Blumenthal GM, Bernltein WB, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: Effective combinations and clinical considerations [J]. *Drug Resist Updat*, 2008, 11(1/2): 32-50.

[6] Baba Y, Noshio K, Shima K, et al. Phosphorylated Akt expression is associated with PIK3CA mutation, low stage, and favorable outcome in 717 colorectal cancers [J]. *Cancer*, 2011, 117(7): 1399-1408.

[7] Tsukamoto T, Hama S, Kogur K, et al. Selenate induces epithelial-mesenchymal transition in a colorectal carcinoma cell line by Akt activation [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(13): 1913-1921.

[8] Cassinelli G, Zuco V, Gatti L, et al. Targeting the Akt kinase to modulate survival, invasiveness and drug resistance of cancer cells [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(15): 1923-1945.

[9] Testa JR, Bellacosa A. Akt plays a central role in tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(20): 10983-10985.

[10] Sale EM, Hodgkinson CP, Jones NP, et al. A new strategy for studying protein kinase B and its three isoforms: Role of protein kinase B in phosphorylating glycogen synthase kinase-3, tuberlin, WNK1, and ATP citrate lyase [J]. *Biochemistry*, 2006, 45(1): 213-223.

[11] Dai CL, Shi J, Chen Y, et al. Inhibition of protein synthesis alters protein degradation through activation of protein kinase B (Akt) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(33): 23875-23883.

[12] Hers I, Vincent EE. Akt signalling in health and disease [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10): 1515-1527.

[13] Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis [J]. *Adv Cancer Res*, 2009, 102: 19-65.

[14] Chin YR, Toker A. Function of Akt/PKB signaling to cell motility, invasion and the tumor stroma in cancer [J]. *Cell Signal*, 2009, 21(4): 470-476.

[15] Brian M, Slomovitz L, Robert L, et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway as a therapeutic target in endometrial cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(21): 5856-5864.

[16] Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA, et al. The PI3K pathway as drug target in human cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (6): 1075-1083.

[17] Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt /PKB signaling pathway and cell survival [J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(1): 59-71.

[18] Zhao S, Konopleva M, Cabreira-Hansen M, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-Kinase dephosphorylates BAD and promotes apoptosis in myeloid leukemias [J]. *Leukemia*, 2004, 18(2): 267-275.

[19] Niquet J, Wasterlain CG. Bim, Bad, and Bax: A deadly combination in epileptic seizures [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(7): 960-962.

[20] Fujita E, Jinbo A, Matuzaki H, et al. Akt phosphorylation site found in human caspase-9 is absent in mouse caspase-9 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 264(2): 550-555.

[21] Xin M, Deng X. Nicotine inactivation of the proapoptotic function of Bax through phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (11): 10781-10789.

[22] Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, et al. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation [J]. *Science*, 1998, 282(5392): 1318-1321.

[23] Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated activation of estrogen receptor alpha: A new model for anti-estrogen resistance [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(13): 9817-9824.

[24] Brunet A, Bonni A, Zigmund MJ, et al. Akt promotes cell survival

- by phosphorylating and inhibiting a forkhead transcription factor [J]. *Cell*, 1999, 96(6): 857-868.
- [25] Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, et al. Epigallocatechin gallate inhibits growth and activation of the VEGF/VEGFR axis in human colorectal cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 185(3): 247-252.
- [26] Shahneh FZ, Baradaran B, Zamani F, et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapies [J]. *Hum Antibodies*, 2013, 22(1): 15-19.
- [27] Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(12): 871-882.
- [28] Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: Central regulators of the tumor phenotype [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(1): 71-77.
- [29] Choi SH, Kwon OJ, Park JY, et al. Inhibition of tumour angiogenesis and growth by small hairpin HIF-1 α and IL-8 in hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Int*, 2014, 34(4): 632-642.
- [30] Kang Z, Jiang W, Luan H, et al. Cornin induces angiogenesis through PI3K-Akt-eNOS-VEGF signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58: 340-346.
- [31] Wang Y, Yan W, Lu X, et al. Overexpression of osteopontin induces angiogenesis of endothelial progenitor cells via the $\alpha v\beta 3$ /PI3K/Akt/eNOS/NO signaling pathway in glioma cells [J]. *Eur J Cell Biol*, 2011, 90(8): 642-648.
- [32] Brugge J, Hung MC, Mills GB, et al. A new mutational AKT activation in the PI3K pathway [J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(2): 104-107.
- [33] Itoh N, Semba S, Ito M, et al. Phosphorylation of Akt/PKB is required for suppression of cancer cell apoptosis and tumor progression in human colorectal carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 94(12): 3127-3134.
- [34] Saglam O, Garrett CR, Boulware D, et al. Activation of the serine/threonine protein kinase Akt during the progression of colorectal neoplasia [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2007, 6(9): 652-656.
- [35] Scartozzi M, Giampieri R, Maccaroni E, et al. Phosphorylated Akt and MAPK expression in primary tumours and in corresponding metastases and clinical outcome in colorectal cancer patients receiving irinotecan-cetuximab [J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 71-80.
- [36] Zhang Y, Liu X, Zhang J, et al. The expression and clinical significance of PI3K, pAkt and VEGF in colon cancer [J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(4): 763-766.
- [37] Henderson-Jackson EB, Helm J, Ghayouri M, et al. Correlation between Mcl-1 and pAkt protein expression in colorectal cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3(8): 768-774.
- [38] Roy HK, Olusola BF, Clemens DL, et al. Akt proto-oncogene overexpression is an early event during sporadic colon carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(1): 201-205.
- [39] 章亿刚, 阮丽霞. Ki-67 和 pAkt 在结直肠癌组织中的表达 [J]. *临床荟萃*, 2014, 2(29): 181-185.
- [40] Huang J, Che MI, Lin NY, et al. The molecular chaperone Cosmc enhances malignant behaviors of colon cancer cells via activation of Akt and ERK [J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(Suppl 1): E62-71.
- [41] Schmitz KJ, Wohlschlaeger J, Alakus H, et al. Activation of extracellular regulated kinases (ERK1/2) but not Akt predicts poor prognosis in colorectal carcinoma and is associated with K-ras mutations [J]. *Virchows Arch*, 2007, 450(2): 151-159.
- [42] Malinowsky K, Nitsche U, Janssen KP, et al. Activation of the PI3K/AKT pathway correlates with prognosis in stage II colon cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(8): 2081-2089.
- [43] Bhutani J, Sheikh A, Niazi AK, et al. Akt inhibitors: Mechanism of action and implications for anticancer therapeutics [J]. *Infect Agent Cancer*, 2013, 8(1): 49.
- [44] Vasudevan KM, Barbie DA, Davies MA, et al. AKT-independent signaling downstream of oncogenic PIK3CA mutations in human cancer [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(1): 21-32.
- [45] Kondapaka SB, Singh SS, Dasmahapatra GP, et al. Perifosine, a novel alkylphospholipid, inhibits protein kinase B activation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(11): 1093-1103.
- [46] Pinton G, Manente AG, Angeli G, et al. Perifosine as a potential novel anti-cancer agent inhibits EGFR/MET-AKT axis in malignant pleural mesothelioma [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(5): e36856.
- [47] Sharma AK, Kline CL, Berg A, et al. The Akt inhibitor ISC-4 activates prostate apoptosis response protein-4 and reduces colon tumor growth in a nude mouse model [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4474-4483.
- [48] Nguyen N, Sharma A, Nguyen N, et al. Melanoma chemoprevention in skin reconstructs and mouse xenografts using isoselenocyanate-4 [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(2): 248-258.
- [49] Allen JE, Gallant JN, Dicker DT, et al. The Akt inhibitor ISC-4 synergizes with cetuximab in 5-FU-resistant colon cancer [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e59380.
- [50] Grimshaw KM, Hunter LJ, Yap TA, et al. AT7867 is a potent and oral inhibitor of AKT and p70 S6 kinase that induces pharmacodynamic changes and inhibits human tumor xenograft growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(5): 1100-1110.

[收稿日期] 2014-05-14 [修回日期] 2014-08-11

[本文编辑] 阮芳铭

《中国肿瘤生物治疗杂志》欢迎投稿、欢迎订阅