

论 著

(基础研究)

罗哌卡因经原癌基因信号通路抑制胃癌细胞增殖和迁移的机制

洪 勇, 周民伟, 徐化交

【摘要】 目的 探讨罗哌卡因经原癌基因(c-MYC)信号通路抑制胃癌细胞增殖和迁移的机制。**方法** 体外培养人胃癌 MGC-803 细胞进行实验,分为对照组、罗哌卡因低剂量组、罗哌卡因中剂量组、罗哌卡因高剂量组和顺铂组。罗哌卡因低、中、高剂量组分别给予终浓度为 100、200、400 $\mu\text{g/mL}$ 的罗哌卡因;顺铂组给予终浓度为 10 mmol/mL 的顺铂;对照组无处理。继续培养 24 h 后,细胞计数试剂盒 8(CCK-8)法检测细胞增殖率,细胞划痕法检测 MGC-803 细胞迁移能力,同时检测 MGC-803 细胞中蛋白激酶 C(PKC)、c-MYC、金属蛋白酶-9(MMP-9)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(AKT)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)蛋白表达。**结果** 罗哌卡因低、中、高剂量组和顺铂组的 MGC-803 细胞增殖率[(92.05 \pm 8.24)%、(76.26 \pm 6.93)%、(53.18 \pm 5.86)%、(42.18 \pm 15.17)%]和迁移能力[(36.34 \pm 4.03) μm 、(31.21 \pm 3.56) μm 、(24.60 \pm 2.57) μm 、(18.07 \pm 1.26) μm]较对照组[(100.00 \pm 5.91)%、(40.12 \pm 5.17) μm]明显降低($P<0.05$);上述各组 MGC-803 细胞中 PKC[(0.62 \pm 0.06)、(0.50 \pm 0.08)、(0.42 \pm 0.08)、(0.36 \pm 0.10)]、c-MYC[(0.53 \pm 0.09)、(0.49 \pm 0.15)、(0.43 \pm 0.02)、(0.31 \pm 0.04)]、MMP-9[(0.47 \pm 0.03)、(0.42 \pm 0.05)、(0.30 \pm 0.04)、(0.21 \pm 0.06)]、PI3K[(0.39 \pm 0.04)、(0.33 \pm 0.08)、(0.28 \pm 0.04)、(0.25 \pm 0.01)]、AKT[(0.50 \pm 0.10)、(0.43 \pm 0.09)、(0.24 \pm 0.02)、(0.16 \pm 0.03)]和 mTOR[(0.42 \pm 0.05)、(0.36 \pm 0.03)、(0.30 \pm 0.02)、(0.25 \pm 0.04)]表达较对照组[(0.74 \pm 0.08)、(0.63 \pm 0.06)、(0.53 \pm 0.05)、(0.46 \pm 0.07)、(0.71 \pm 0.04)、(0.49 \pm 0.06)]明显降低($P<0.05$),且各罗哌卡因剂量组降低强度呈剂量依赖性,但各指标均仍高于顺铂组($P<0.05$)。**结论** 罗哌卡因可抑制人胃癌 MGC-803 细胞增殖和迁移,其机制可能与抑制 c-MYC 信号通路的激活有关。

【关键词】 罗哌卡因;c-MYC 信号通路;胃癌;细胞增殖;细胞迁移

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)05-0456-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.05.002

The mechanism of ropivacaine inhibiting the proliferation and migration of gastric cancer cells via c-MYC signaling pathway

HONG Yong, ZHOU Min-wei, XU Hua-jiao

(Department of Anesthesiology, the 922th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Hengyang 421002, Hunan, China)

【Abstract】 Objective To investigate the mechanism of ropivacaine inhibiting the proliferation and migration of gastric cancer cells via Proto-oncogene(c-MYC) signaling pathway. **Methods** MGC-803 cells of human gastric cancer were cultured in vitro, and the control group was not treated. The final concentration of ropivacaine was 100, 200, 400 $\mu\text{g/mL}$ in the low-dose ropivacaine group, the middle dose ropivacaine group and the high-dose ropivacaine group respectively. The final concentration of cisplatin was 10 mmol/mL in the cisplatin group. After continuous culture for 24 hours, the cell proliferation rate was detected by Cell count kit 8 (CCK-8)

method, the migration ability of MGC-803 cells was detected by cell scratch method, and the expressions of Protein kinase C (PKC), c-MYC, Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), Phos-

作者单位:421002 衡阳,解放军联勤保障部队第九二二医院麻醉科
(洪 勇,周民伟,徐化交)

通信作者:周民伟, E-mail: zminwei@126.com

phatidylinositol 3 kinase (PI3K), Protein kinase B (Akt) and mammalian Target of rapamycin (mTOR) protein in MGC-803 cells were detected. **Results** The proliferation rate of MGC-803 cells in each ropivacaine dose group and cisplatin group [$(92.05 \pm 8.24)\%$, $(76.26 \pm 6.93)\%$, $(53.18 \pm 5.86)\%$, $(42.18 \pm 15.17)\%$] and migration ability [$(36.34 \pm 4.03) \mu\text{m}$, $(31.21 \pm 3.56) \mu\text{m}$, $(24.60 \pm 2.57) \mu\text{m}$, $(18.07 \pm 1.26) \mu\text{m}$] were significantly lower than those in the control group [$(100.00 \pm 5.91)\%$, $(40.12 \pm 5.17) \mu\text{m}$] ($P < 0.05$). The expressions of PKC [(0.62 ± 0.06) , (0.50 ± 0.08) , (0.42 ± 0.08) , (0.36 ± 0.10)], c-MYC [(0.53 ± 0.09) , (0.49 ± 0.15) , (0.43 ± 0.02) , (0.31 ± 0.04)], MMP-9 [(0.47 ± 0.03) , (0.42 ± 0.05) , (0.30 ± 0.04) , (0.21 ± 0.06)], PI3K [(0.39 ± 0.04) , (0.33 ± 0.08) , (0.28 ± 0.04) , (0.25 ± 0.01)], AKT [(0.50 ± 0.10) , (0.43 ± 0.09) , (0.24 ± 0.02) , (0.16 ± 0.03)] and mTOR [(0.42 ± 0.05) , (0.36 ± 0.03) , (0.30 ± 0.02) , (0.25 ± 0.04)] in MGC-803 cells were significantly lower than those in the control group [(0.74 ± 0.08) , (0.63 ± 0.06) , (0.53 ± 0.05) , (0.46 ± 0.07) , (0.71 ± 0.04) , (0.49 ± 0.06)] ($P < 0.05$), and the reduction intensity of each ropivacaine dose group was dose-dependent, but the levels of each indicators were still higher than those in the cisplatin group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ropivacaine can inhibit the proliferation and migration of human gastric cancer MGC-803 cells, and its mechanism may be related to the inhibition of the activation of c-MYC signaling pathway.

[Key words] ropivacaine; c-MYC signaling pathway; gastric cancer; cell proliferation; cell migration

0 引 言

化疗是胃癌最常用的治疗方法,但 5-氟尿嘧啶、顺铂、阿霉素等多数化疗药物疗效不满意,不良反应严重^[1-2]。因此,迫切需要寻找新效药物以提高胃癌的治疗效果。研究发现,罗哌卡因具有影响人癌细胞侵袭的能力^[3]。在结肠癌细胞中,罗哌卡因通过抑制基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和 MMP-9 的表达,在体外抑制细胞的侵袭和迁移^[4]。此外,持续输注罗哌卡因还可抑制小鼠骨肉瘤 LM8 细胞的肺转移^[5]。蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 途径在癌症化疗中的作用受到研究者的关注。PKC 在肿瘤增殖和生存过程中发挥作用,它也被认为具有致癌活性^[6]。原癌基因 (proto-oncogene, c-MYC) 是 PKC 通路的下游靶基因之一,参与细胞周期进展、细胞生长、分化、代谢和凋亡的基因的主要调控因子,也是一种有效的细胞致癌基因,在人类癌症中经常发现其异常^[7]。因此,在本研究探讨罗哌卡因对胃癌 MGC-803 细胞增殖、迁移的影响,并探讨其潜在机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器 主要试剂:罗哌卡因(瑞典 AstraZeneca AB 公司,批号:6903065.77);顺铂(美国 sigma 公司,批号:P4394);人胃癌 MGC-803 细胞(中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库);RPMI-1640 培养基和胎牛血清(美国 HyClone 公司);青链霉素溶液

(美国 Corning 公司);细胞计数试剂盒 8 (cell count kit 8, CCK-8)(美国 Amresco 公司,规格:96T);细胞蛋白抽提试剂盒(碧云天生物技术研究);PKC、c-MYC、MMP-9、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian Target of rapamycin, mTOR) 和 β -actin 抗体(美国 Santa Cruz 公司);辣根过氧化物酶 HRP 标记亲和纯化山羊抗小鼠 IgG 二抗(武汉艾美捷科技有限公司)。主要仪器:Multiskal MK3 酶标仪(美国 Thermo scientific 公司);CO₂ 培养箱(美国 Thermo Revco 公司);倒置显微镜(日本 Olympus 公司);BD 垂直电泳仪(美国 BD 公司);凝胶成像仪(美国 UVP 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和分组 用含胎牛血清(10%)和 50 U/mL 青链霉素(50 U/mL 青霉素和 50 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素)的 RPMI-1640 培养液在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO₂ 条件下培养 MGC-803 细胞,选择对数生长期细胞进行实验。实验分为对照组、罗哌卡因低剂量组、罗哌卡因中剂量组、罗哌卡因高剂量组和顺铂组。对照组无处理,罗哌卡因低、中、高剂量组分别给予终浓度为 100、200、400 $\mu\text{g/mL}$ 的罗哌卡因^[8],顺铂组给予终浓度为 10 mmol/mL 的顺铂^[9],继续培养 24 h 后进行相关检测。

1.2.2 CCK-8 法检测细胞增殖率 以 5×10^3 /孔接种于 96 孔板中(200 μL /孔),待细胞融合后,按 1.2.1 给予受试物干预 20 h,继续培养 20 h,向培养板中加入 10 μL CCK-8 试剂,37 $^{\circ}\text{C}$ 继续培养 4 h,

用酶标仪在 630 nm 处测定吸光度值,细胞增殖率计算公式如下:

细胞增殖率=(实验组 OD 值-空白组 OD 值)/
(对照组 OD 值-空白组 OD 值)

1.2.3 细胞划痕法检测 MGC-803 细胞迁移能力

以 5×10^4 /孔接种于 6 孔板中(2 mL/孔),待细胞融合,用 100 μ L 灭菌枪头在单层细胞上呈“—”字划痕,用无血清的 RPMI-1640 培养基清洗 3 次,按 1.2.1 给予受试物干预 24 h 后,用显微镜下拍照,用图像分析仪测量测量划痕宽度。

1.2.4 Western blot 法检测 PKC、c-MYC、MMP-9、PI3K、AKT 和 mTOR 表达

以 5×10^4 /孔接种于 6 孔板内(3 mL/孔),待细胞融合加入按 1.2.1 分组分别处理 MGC-803 细胞 24 h,收获细胞,根据细胞量加入细胞蛋白抽提液,进行电泳(每孔上样量为 20 μ g),将印迹转移到聚偏氟乙烯膜上,然后用 5% 脱脂牛奶在室温下封膜 1 h,将膜与 PKC(1:200)、c-MYC(1:100)、MMP-9(1:400)、PI3K(1:300)、AKT(1:400)、mTOR(1:200)和 β -actin(1:1000)抗体进行孵育,4 $^{\circ}$ C 过夜,用 TBST 缓冲液对膜进行 2 次冲洗,将二抗(1:5000)在室温下孵育 30 min。进行显色,采集图像进行分析。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以单因素方差分析进行判断,组间两两比较用 LSD-*t* 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 罗哌卡因对 MGC-803 细胞增殖和迁移能力的影响 与对照组比较,各罗哌卡因剂量组和顺铂组 MGC-803 细胞增殖率和迁移能力降低,且各罗哌卡因剂量组降低强度呈剂量依赖性,但细胞增殖率和

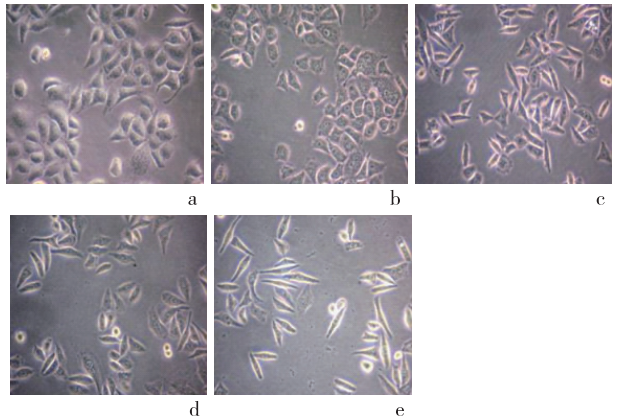
迁移能力仍高于顺铂组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1,图 1、图 2。

2.2 罗哌卡因对 MGC-803 细胞中 PKC、c-MYC、MMP-9、PI3K、AKT 和 mTOR 表达的影响 与对照组比较,各罗哌卡因剂量组和顺铂组 MGC-803 细胞中 PKC、c-MYC、MMP-9、PI3K、AKT 和 mTOR 表达均降低,且各罗哌卡因剂量组降低强度呈剂量依赖性,但各指标表达仍高于顺铂组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2,图 3。

表 1 罗哌卡因对 MGC-803 细胞增殖和迁移能力的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	细胞增殖率(%)	迁移能力(μ m)
对照组	100.00 \pm 5.91	40.12 \pm 5.17
罗哌卡因低剂量组	92.05 \pm 8.24*	36.34 \pm 4.03*
罗哌卡因中剂量组	76.26 \pm 6.93**	31.21 \pm 3.56**
罗哌卡因高剂量组	53.18 \pm 5.86** Δ	24.60 \pm 2.57** Δ
顺铂组	42.18 \pm 15.17** Δ \blacktriangle	18.07 \pm 1.26** Δ \blacktriangle

与对照组比较,* $P < 0.05$;与罗哌卡因低剂量组比较,# $P < 0.05$;与罗哌卡因中剂量组比较, $\Delta P < 0.05$;与罗哌卡因高剂量组比较, $\blacktriangle P < 0.05$



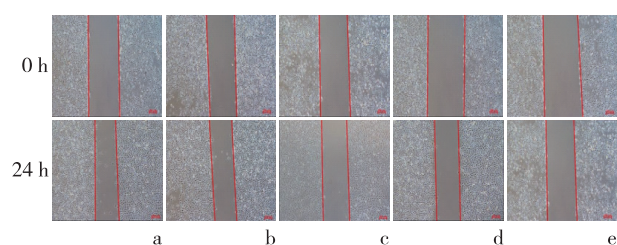
a:对照组;b-d:分别为罗哌卡因低剂量、中剂量、高剂量组;e:顺铂组

图 1 罗哌卡因对 MGC-803 细胞增殖影响的透射电镜图 ($\times 3000$)

表 2 罗哌卡因对 MGC-803 细胞中 PKC、c-MYC、MMP-9、PI3K、AKT 和 mTOR 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	PKC	c-MYC	MMP-9	PI3K	AKT	mTOR
对照组	0.74 \pm 0.08	0.63 \pm 0.06	0.53 \pm 0.05	0.46 \pm 0.07	0.71 \pm 0.04	0.49 \pm 0.06
罗哌卡因低剂量组	0.62 \pm 0.06*	0.53 \pm 0.09*	0.47 \pm 0.03*	0.39 \pm 0.04*	0.50 \pm 0.10*	0.42 \pm 0.05*
罗哌卡因中剂量组	0.50 \pm 0.08**	0.49 \pm 0.15**	0.42 \pm 0.05**	0.33 \pm 0.08**	0.43 \pm 0.09**	0.36 \pm 0.03**
罗哌卡因高剂量组	0.42 \pm 0.08** Δ	0.43 \pm 0.02** Δ	0.30 \pm 0.04** Δ	0.28 \pm 0.04** Δ	0.24 \pm 0.02** Δ	0.30 \pm 0.02** Δ
顺铂组	0.36 \pm 0.10** Δ \blacktriangle	0.31 \pm 0.04** Δ \blacktriangle	0.21 \pm 0.06** Δ \blacktriangle	0.25 \pm 0.01** Δ \blacktriangle	0.16 \pm 0.03** Δ \blacktriangle	0.25 \pm 0.04** Δ \blacktriangle

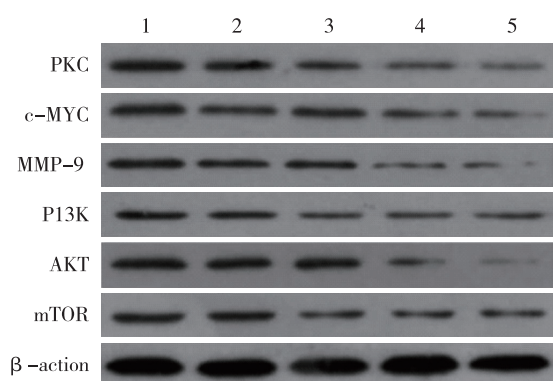
与对照组比较,* $P < 0.05$;与罗哌卡因低剂量组比较,# $P < 0.05$;与罗哌卡因中剂量组比较, $\Delta P < 0.05$;与罗哌卡因高剂量组比较, $\blacktriangle P < 0.05$



a: 对照组; b-d: 分别为罗哌卡因低剂量、中剂量、高剂量组; e: 顺铂组

图示随着罗哌卡因剂量的增加, 细胞迁移能力降低

图 2 罗哌卡因对 MGC-803 细胞迁移能力影响的划痕实验结果(×200)



1: 对照组; 2-4 分别为: 罗哌卡因低剂量、中剂量、高剂量组; 5: 顺铂组

图 3 罗哌卡因对 MGC-803 细胞中 PKC、c-MYC、MMP-9、PI3K、AKT 和 mTOR 表达影响的电泳图

3 讨 论

既往大量报道显示, 罗哌卡因对癌症具有一定的治疗作用, 且其安全性令人满意^[10]。为了进一步了解罗哌卡因对胃癌的分子机制, 本研究进行了一系列的体外实验。通过 CCK-8 检测结果可以看出, 罗哌卡因对胃癌 MGC-803 细胞有生长抑制作用。

转移是癌症的标志之一, 抑制转移已成为治疗癌症的有吸引力的治疗选择。在转移中, 细胞迁移是关键步骤。最近的报告显示, 罗哌卡因既可以起到抗肿瘤作用, 又可以起到抗血管生成作用^[11]。有研究显示, 罗哌卡因降低了人纤维肉瘤 HT-1080 细胞中 MMP-9 的水平^[12]。本研究结果表明, 罗哌卡因抑制人胃癌细胞的迁移, 并与抑制 MMP-9 的表达有关, 从而扩大了罗哌卡因的生物活性。在此, 本研究证实了罗哌卡因通过 c-MYC 信号通路在体外抑制细胞的增殖和迁移。

罗哌卡因除了体外抑制细胞的增殖和迁移, 本研究发现罗哌卡因降低了 PKC 水平。这些数据表明, PKC 是罗哌卡因的抗肿瘤作用的主要关键目标。为了进一步验证这一假设, 本研究检测了 c-MYC 水平的变化。原癌基因 PKC 的致癌途径与下游 c-MYC 表达增加相关联^[13]。c-MYC 是人类癌症中最普遍的致癌基因之一, 在约 50% 的肿瘤中被失调, 尤其是在淋巴瘤中, 并且还存在于子宫颈癌、结肠癌、乳腺癌、胃癌中^[14]。尽管有一些研究报道 c-MYC 的阳性表达与不良预后显著相关, 如食管鳞状细胞癌样品中存在 c-MYC 过表达, 并且 c-MYC mRNA 的水平是淋巴结转移的危险因素, 是食管鳞状细胞癌患者生存的指标, 但其潜在机制尚未得到很好的了解^[15]。研究显示, c-MYC 是细胞生长的重要调控因子, 并在多种细胞类型中响应生长促进因子而被激活^[16]。癌基因表达的变化在细胞癌变和逆转运动中起重要作用, 相关基因的扩增和失活是人胃癌细胞的主要指标。因此, c-MYC 基因表达的改变是细胞转化和增殖的重要事件。PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路由 PI3K、Akt 和 mTOR 三个蛋白酶组成。PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路的激活可通过多种刺激抑制凋亡的触发, 促进肿瘤细胞的周期进展、存活和增殖^[17]。此外, PI3K/Akt/mTOR 信号通路还具有多种功能, 包括参与血管生成、恶性肿瘤的发生、发展和耐药, 以及肿瘤的侵袭转移^[18]。研究显示, 罗哌卡因通过 PI3K/Akt/mTOR 诱导人脐血管内皮细胞自噬并抑制血管生成能力, 而过表达 c-MYC 可显著增加黑色素瘤 B16F10 细胞中 mTOR 蛋白的表达^[19]。在本研究中, 我们发现罗哌卡因的加入明显抑制了 c-MYC 的表达, 从而抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活。因此, c-MYC 可能成为胃癌治疗的新靶点。

综上所述, 本研究显示罗哌卡因通过抑制 c-MYC 信号通路在体外抑制人胃癌 MGC-803 细胞增殖和迁移。这些结果突出了罗哌卡因作为抗增殖和抗迁移剂的重要性, 并可能提供抗胃癌的治疗潜力, 但其作为临床治疗药物还要大量的研究进行论证。

【参考文献】

- [1] 崔笑雯, 汤翠菊. 循环肿瘤细胞在胃癌中的研究进展[J]. 东南国防医药, 2019, 21(3): 282-286.
- [2] 湛秋华, 陈燕玲, 郭健. 血清淀粉样蛋白 A 对胃癌细胞生物

- 学行为的影响及其在胃癌早期诊断中的应用[J]. 医学研究学报, 2019, 32(10): 1064-1069.
- [3] Wang W, Zhu M, Xu Z, *et al.* Ropivacaine promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through damaging mitochondria and activating caspase-3 activity[J]. *Biol Res*, 2019, 52(1): 36-45.
- [4] Lee SH, Sim WS, Kim GE, *et al.* Randomized trial of subfascial infusion of ropivacaine for early recovery in laparoscopic colorectal cancer surgery[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69(6): 604-613.
- [5] Kidani T, Yasuda R, Miyawaki J, *et al.* Bisphenol A Inhibits Cell Proliferation and Reduces the Motile Potential of Murine LM8 Osteosarcoma Cells[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(4): 1711-1722.
- [6] Zhang J, Wang Y, Duan Y, *et al.* PKC α promotes local advancement via its dual roles in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Acta Otolaryngol*, 2017, 137(6): 662-667.
- [7] Wang O, Yang F, Liu Y, *et al.* c-MYC-induced upregulation of lncRNA SNHG12 regulates cell proliferation, apoptosis and migration in triple-negative breast cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(2): 533-545.
- [8] 夏明, 王少华, 童建华, 等. 不同浓度罗哌卡因对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和细胞周期的作用研究[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(7): 680-683.
- [9] 糜磊, 武丹, 陶清, 等. 乙酰辅酶 A 合成酶 2 低表达人胃癌细胞株 MGC80-3 的顺铂敏感性观察[J]. *山东医药*, 2019, 59(18): 32-35.
- [10] Alzeftawy AE, Elsheikh NA. The effect of preemptive ankle block using ropivacaine and dexamethasone on postoperative analgesia in foot surgery[J]. *Anesth Essays Res*, 2017, 11(2): 372-375.
- [11] Kumar TS, Rani P, Kumar VRH, *et al.* Quality of Labor Epidural Analgesia and Maternal Outcome With Levobupivacaine and Ropivacaine: A Double-Blinded Randomized Trial[J]. *Anesth Essays Res*, 2017, 11(1): 28-33.
- [12] Oh PS, Kim HS, Kim EM, *et al.* Inhibitory Effect of Blue Light Emitting Diode on Migration and Invasion of Cancer Cells[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3444-3453.
- [13] Gravina GL, Mancini A, Colapietro A, *et al.* Pharmacological treatment with inhibitors of nuclear export enhances the antitumor activity of docetaxel in human prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67): 111225-111245.
- [14] Ji F, Zhang ZH, Zhang Y, *et al.* Low expression of c-MYC protein predicts poor outcomes in patients with hepatocellular carcinoma after resection[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 460-473.
- [15] Lian Y, Niu X, Cai H, *et al.* Clinicopathological significance of c-MYC in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Tumor Biol*, 2017, 39(7). DOI: 10.1177/1010428317715804.
- [16] Liu ZC, Cao K, Xiao ZH, *et al.* VRK1 promotes cisplatin resistance by up-regulating c-MYC via c-Jun activation and serves as a therapeutic target in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65642-65658.
- [17] Zhang X, He X, Li Q, *et al.* PI3K/AKT/mTOR Signaling Mediates Valproic Acid-Induced Neuronal Differentiation of Neural Stem Cells through Epigenetic Modifications[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(5): 1256-1269.
- [18] Li W, Sun Q, Song L, *et al.* Discovery of 1-(3-aryl-4-chlorophenyl)-3-(p-aryl)urea derivatives against breast cancer by inhibiting PI3K/Akt/mTOR and Hedgehog signalings[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 141: 721-733.
- [19] Burgoyne AM, Vega FM, Singh A, *et al.* Abstract LB-298: The novel triple PI3K-CDK4/6-BRD4 inhibitor SRX3177 harnesses synthetic lethality relationships to orthogonally disrupt cancer cell signaling[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): 298-306.
- (收稿日期: 2020-02-21; 修回日期: 2020-04-14)
(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 吕镗烽)