

宫颈癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002830

宫颈癌 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白的表达及与临床病理特征和预后的关系

牟大英, 黄 露, 李坪原

(遵义市第一人民医院/遵义医科大学第三附属医院妇科, 遵义 563000)

【摘要】目的:探究宫颈癌患者病理组织中磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶体蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)信号通路相关蛋白的表达,及其与临床病理参数和预后的关系。**方法:**收集 2016 年 1 月至 2018 年 1 月于遵义市第一人民医院就诊的 61 例宫颈癌患者活检及手术宫颈癌标本。采用免疫组织化学法检测 PI3K、p-Akt、p-mTOR 的表达。宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达与临床病理特征的关系采用多因素 logistic 回归模型分析,与预后的关系采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析。**结果:**宫颈癌组织 PI3K、p-Akt、p-mTOR 阳性率均高于癌旁组织($\chi^2=64.050, P=0.000$; $\chi^2=58.607, P=0.000$; $\chi^2=56.637, P=0.000$)。年龄 ≥ 45 岁的宫颈癌患者 mTOR 表达高于年龄 <45 岁的患者($\chi^2=4.163, P=0.041$)。临床分期 III/IV 期的宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达均高于 I/II 期患者($\chi^2=5.610, P=0.018$; $\chi^2=5.450, P=0.020$; $\chi^2=8.606, P=0.003$)。分化程度低的宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达均高于分化程度中、高的患者($\chi^2=7.062, P=0.029$; $\chi^2=10.526, P=0.005$; $\chi^2=7.714, P=0.021$)。有淋巴结转移的宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达均高于无淋巴结转移的患者($\chi^2=5.643, P=0.018$; $\chi^2=6.336, P=0.012$; $\chi^2=5.030, P=0.025$)。不同体质指数、月经状态、肿瘤直径、组织学分类的宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。多因素 logistic 分析显示,宫颈癌患者的临床分期、分化程度、淋巴结转移均是影响 PI3K、Akt、mTOR 表达的独立因素($P<0.05$)。PI3K、p-Akt、p-mTOR 阳性患者的中位生存时间均低于阴性患者($P<0.05$)。**结论:**宫颈癌患者中存在 PI3K、Akt、mTOR 的高表达,临床分期、分化程度、淋巴结转移均是影响 PI3K、Akt、mTOR 表达的独立因素,且高表达患者预后情况较差。

【关键词】宫颈癌;磷脂酰肌醇-3-激酶;蛋白激酶 B;雷帕霉素靶体蛋白;临床病理特征;预后

【中图分类号】R737.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-03-09

Expression of protein associated with PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cervical cancer and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis

Mou Daying, Huang Lu, Li Pingyuan

(Department of Gynecology, The First People's Hospital of Zunyi/The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the expression of protein associated with phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin(PI3K/Akt/mTOR) signaling pathway in the pathological tissues of patients with cervical cancer, and to analyze the relationship between its expression level and clinical pathological parameters and prognosis of patients. **Methods:** The biopsy and surgical cervical cancer specimens of 61 patients with cervical cancer who were treated in The First People's Hospital of Zunyi from January 2016 to January 2018 were collected. The expression of PI3K, p-Akt, and p-mTOR was detected by immunohistochemistry. The relationship between the expressions of PI3K, Akt, mTOR and clinicopathological characteristics of patients with cervical cancer

was analyzed by multivariate logistic regression model, and the relationship between the expressions of PI3K, Akt, mTOR and prognosis of patients with cervical cancer was analyzed by Kaplan-Meier survival curve. **Results:** The positive rates of PI3K, p-Akt and p-mTOR in cervical cancer tissues were higher than

作者介绍:牟大英, Email: 970733635@qq.com,

研究方向: 妇科肿瘤。

基金项目: 贵州省科技计划资助项目(编号: 黔科合 SY 字[2011]3042 号)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.2144.066.html>

(2021-05-16)

those in para-cancerous tissues ($\chi^2=64.050, P=0.000$; $\chi^2=58.607, P=0.000$; $\chi^2=56.637, P=0.000$). The expressions of mTOR in cervical cancer patients aged ≥ 45 years were higher than those in patients aged < 45 years ($\chi^2=4.163, P=0.041$). The expressions of PI3K, Akt, and mTOR in cervical cancer patients with clinical stages III and IV were higher than those in patients with clinical stages I and II ($\chi^2=5.610, P=0.018$; $\chi^2=5.450, P=0.020$; $\chi^2=8.606, P=0.003$). The expressions of PI3K, Akt, and mTOR in cervical cancer patients with low-degree of differentiation were higher than those in patients with medium and high-degree of differentiation ($\chi^2=7.062, P=0.029$; $\chi^2=10.526, P=0.005$; $\chi^2=7.714, P=0.021$). The expressions of PI3K, Akt and mTOR in cervical cancer patients with lymph node metastasis were higher than those in patients without lymph node metastasis ($\chi^2=5.643, P=0.018$; $\chi^2=6.336, P=0.012$; $\chi^2=5.030, P=0.025$). There was no statistical difference in the expression levels of PI3K, Akt, and mTOR in cervical cancer patients with different body mass index, menstrual status, tumor diameter, and histological classification ($P>0.05$). Multivariate logistic analysis showed that the clinical stage, degree of differentiation, and lymph node metastasis of patients with cervical cancer were all independent factors influencing the expression of PI3K, Akt, and mTOR ($P<0.05$). The median survival time of PI3K, p-Akt, and p-mTOR positive patients were all lower than that of negative patients ($P<0.05$). **Conclusion:** There are high expressions of PI3K, Akt, and mTOR in patients with cervical cancer. Clinical stage, degree of differentiation, and lymph node metastasis are all independent factors influencing the expression of PI3K, Akt, mTOR, and the prognosis of patients with high expression is poor.

[Key words] cervical cancer; phosphatidylinositol 3-kinase; protein kinase B; mammalian target of rapamycin; clinicopathological characteristics; prognosis

宫颈癌的病因是高危型人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 持续感染, 且性行为、多孕多产、吸烟、环境卫生等为该疾病的高危因素, 多发于 50~55 岁^[1]。大多数宫颈癌患者在早期无明显症状。随着疾病进展, 患者可伴发阴道排液、经期延长、尿频尿急、便秘、贫血等表现, 对人们的生命安全造成严重威胁^[2-3]。目前, 随着临床筛查技术的发展及疫苗的普及应用, 宫颈癌的患病率逐年降低。然而, 据调查显示, 2020 年全球宫颈癌发病人数约 60 万, 在所有恶性肿瘤中患病率排名第 7, 且在我国所有恶性肿瘤中患病率排名第 10, 宫颈癌仍存在较大的患病风险, 且近年来呈年轻化趋势^[4]。因此, 尽早对宫颈癌进行诊断、预后评估并实施有效的治疗手段成为临床研究的重点。磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶体蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 信号通路作为关键的细胞生物学过程, 参与蛋白质合成, 调控细胞周期, 加快血管新生, 在多种肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭等过程中发挥重要作用^[5-6]。研究表明, 宫颈癌中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路存在异常表达, 可控制宫颈癌的发生发展, 有望为临床提供新的治疗靶点^[7]。本研究通过检测宫颈癌患者病理组织中 PI3K/Akt/mTOR 信号通

路相关蛋白的表达, 并分析其表达水平与患者临床病理参数及预后情况的关系, 以期临床防治宫颈癌提供一定的参考依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 1 月至 2018 年 1 月于遵义市第一人民医院就诊的 61 例宫颈癌患者活检及手术宫颈癌标本。患者年龄 31~70 岁, 平均年龄 (43.59 ± 6.84) 岁。根据 2014 年国际妇科联盟分期标准进行临床分期: I 期 11 例, II 期 14 例, 不能手术而活检的 III 期+IV 期患者 36 例。纳入标准: 均经病理检查等确诊; 此前未接受系统抗癌治疗; 患者对研究知情同意。排除标准: 合并其他恶性肿瘤; 妊娠或哺乳期; 失访或中途退出。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 免疫组织化学法检测 PI3K、p-Akt、p-mTOR 的表达 将癌组织与癌旁组织所有标本经甲醛固定, 石蜡包埋, 切片, 对组织切片实施脱蜡、漂片、过氧化物酶阻断、山羊血清封闭等操作后, 滴加 PI3K、Akt、mTOR 抗体培养, 随后加入二抗培养, 苏木精复染, 脱水, 封片, 镜检。所有操作均严格按照说明书进行。代表性图像由本院妇科癌症研究组的 3 名研究人员和病理医师独立打分, 再集体讨论获得一致分数。结果判断: 阳性细胞以胞质呈棕黄色或黄褐色颗粒为准。染色强度: 0~3 分分别代表不着色、淡黄色、棕黄色、黄褐色; 阳性细胞率: 0~

4分分别代表 $\leq 15\%$ 、 $16\% \sim 25\%$ 、 $26\% \sim 50\%$ 、 $51\% \sim 75\%$ 、 $\geq 76\%$ 。总分=染色强度 $\times$ 阳性细胞率评分,总分 ≤ 2 分为阴性, ≥ 3 分为阳性。

1.2.2 收集患者资料 收集患者年龄、体质指数(body mass index, BMI)、月经状态、肿瘤直径、组织学分类、临床分期、分化程度、淋巴结转移等临床病理参数。

1.2.3 随访 对患者进行电话或门诊随访,记录宫颈癌患者生存预后情况,于 2021 年 1 月随访结束,所有患者随访资料完整。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理。所得数值计数资料以例数(百分比)表示,比较采用卡方检验。多因素采用 logistic 回归模型分析。生存预后采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析,比较采用 log-rank 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者临床资料

61 例宫颈癌患者的年龄、BMI、月经状态、肿瘤直径、组织学分类、临床分期、分化程度、淋巴结转移等临床资料见表 1。

表 1 患者临床资料

临床资料	例数	百分比 /%
年龄/岁		
<45	35	57.38
≥ 45	26	42.62
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)		
<24	31	50.82
≥ 24	30	49.18
月经状态		
未绝经	49	80.33
绝经	12	19.67
肿瘤直径/cm		
<4	37	60.66
≥ 4	24	39.34
组织学分类		
鳞癌	42	68.85
腺癌	19	31.15
临床分期		
I/II	25	40.98
III/IV	36	59.02
分化程度		
高	7	11.47
中	36	59.02
低	18	29.51
淋巴结转移		
无	38	62.30
有	23	37.70

2.2 宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达情况

宫颈癌组织 PI3K、p-Akt、p-mTOR 阳性率均高于癌旁组织,差异均有统计学意义($\chi^2=64.050, P=0.000$; $\chi^2=58.607, P=0.000$; $\chi^2=56.637, P=0.000$)(表 2、图 1)。

表 2 宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达情况 (n, %)

宫颈组织	PI3K 阳性	p-Akt 阳性	p-mTOR 阳性
癌旁组织(n=61)	0(0.00)	6(9.84)	5(8.20)
宫颈癌组织(n=61)	42(68.85)	48(78.69)	46(75.41)
χ^2 值	64.050	58.607	56.637
P 值	0.000	0.000	0.000

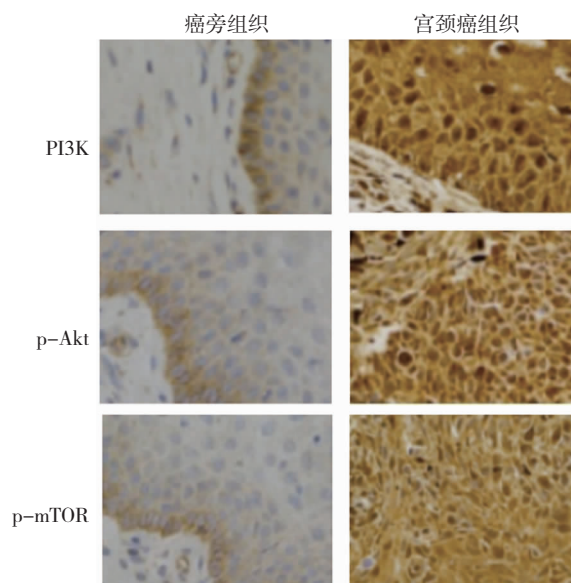


图 1 宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达情况 (400 $\times$)

2.3 PI3K、Akt、mTOR 表达与宫颈癌患者临床病理特征的关系

年龄 ≥ 45 岁的宫颈癌患者 mTOR 表达高于年龄 < 45 岁的患者($\chi^2=4.163, P=0.041$)。临床分期 III/IV 期的宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达均高于 I/II 期患者($\chi^2=5.610, P=0.018$; $\chi^2=5.450, P=0.020$; $\chi^2=8.606, P=0.003$)。分化程度低的宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达均高于分化程度中、高的患者($\chi^2=7.062, P=0.029$; $\chi^2=10.526, P=0.005$; $\chi^2=7.714, P=0.021$)。有淋巴结转移的宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达均高于无淋巴结转移的患者($\chi^2=5.643, P=0.018$; $\chi^2=6.336, P=0.012$; $\chi^2=5.030, P=0.025$)。不同 BMI、月经状态、肿瘤直径、组织学分类的宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。

2.4 PI3K、Akt、mTOR 表达与宫颈癌患者临床病理特征的多因素分析

将单因素中年龄、临床分期、分化程度、淋巴结转移等因素进行多因素 logistic 分析,结果显示,宫颈癌患者的临床分期、分化程度、淋巴结转移均是影响 PI3K、Akt、mTOR 表达的独立因素($P<0.05$)(表 4)。

表 3 PI3K、Akt、mTOR 表达与宫颈癌患者临床病理特征的关系 (n, %)

临床特征	PI3K阳性	χ^2 值	P 值	p-Akt阳性	χ^2 值	P 值	p-mTOR阳性	χ^2 值	P 值
年龄/岁		0.377	0.539		0.117	0.732		4.163	0.041
<45(n=35)	23 (65.71)			27 (77.14)			23 (65.71)		
≥45(n=26)	19 (73.08)			21 (80.77)			23 (88.46)		
BMI/(kg·m ⁻²)		0.553	0.457		0.759	0.384		0.671	0.413
<24(n=31)	20 (64.52)			23 (74.19)			22 (70.97)		
≥24(n=30)	22 (73.33)			25 (83.33)			24 (80.00)		
月经状态		0.263	0.608		0.121	0.728		0.506	0.477
未绝经(n=49)	33 (67.35)			39 (79.59)			36 (73.47)		
绝经(n=12)	9 (75.00)			9 (75.00)			10 (83.33)		
肿瘤直径/cm		1.963	0.161		1.832	0.176		0.004	0.952
<4(n=37)	23 (62.16)			27 (72.97)			28 (75.68)		
≥4(n=24)	19 (79.17)			21 (87.50)			18 (75.00)		
组织学分类		1.311	0.252		1.914	0.167		2.943	0.086
鳞癌(n=42)	27 (64.29)			31 (73.81)			29 (69.05)		
腺癌(n=19)	15 (78.95)			17 (89.47)			17 (89.47)		
临床分期		5.610	0.018		5.450	0.020		8.606	0.003
I / II (n=25)	13 (52.00)			16 (64.00)			14 (56.00)		
III / IV (n=36)	29 (80.56)			32 (88.89)			32 (88.89)		
分化程度		7.062	0.029		10.526	0.005		7.714	0.021
高(n=7)	2 (28.57)			3 (42.86)			3 (42.86)		
中(n=36)	25 (69.44)			27 (75.00)			26 (72.22)		
低(n=18)	15 (83.33)			18 (100.00)			17 (94.44)		
淋巴结转移		5.643	0.018		6.336	0.012		5.030	0.025
无(n=38)	22 (57.89)			26 (68.42)			25 (65.79)		
有(n=23)	20 (86.96)			22 (95.65)			21 (91.30)		

表 4 PI3K、Akt、mTOR 表达与宫颈癌患者临床病理特征的多因素分析

影响因素	B	SE	Wald	Sig	Exp (B)	95%CI
PI3K						
临床分期	1.341	0.581	5.329	0.021	3.824	1.225~11.943
分化程度	1.966	0.892	4.854	0.028	7.143	1.242~41.068
淋巴结转移	1.579	0.701	5.073	0.024	4.848	1.227~19.153
AKT						
临床分期	1.504	0.674	4.973	0.026	4.500	1.200~16.877
分化程度	1.897	0.847	5.022	0.025	6.667	1.269~35.035
淋巴结转移	2.318	1.080	4.603	0.032	10.154	1.222~84.385
mTOR						
年龄	1.386	0.710	3.816	0.051	4.000	0.995~16.074
临床分期	1.838	0.666	7.618	0.006	6.286	1.704~23.189
分化程度	1.651	0.835	3.908	0.048	5.212	1.014~26.786
淋巴结转移	1.697	0.815	4.336	0.037	5.460	1.105~26.983

2.5 PI3K、Akt、mTOR 表达与宫颈癌患者预后的关系

截至 2021 年 1 月,对所有患者随访结束。61 例宫颈癌患者中,死亡 31 例。PI3K 阳性患者的中位生存时间为 45 个月,低于 PI3K 阴性患者的 48 个月,log-rank 检验为 $P=0.015$,差异有统计学意义。p-Akt 阳性患者的中位生存时间为 47

个月,低于 p-Akt 阴性患者的 49 个月,log-rank 检验为 $P=0.014$,差异有统计学意义。p-mTOR 阳性患者的中位生存时间为 49 个月,低于 p-mTOR 阴性患者的 53 个月,log-rank 检验为 $P=0.006$,差异有统计学意义(图 2~图 4)。

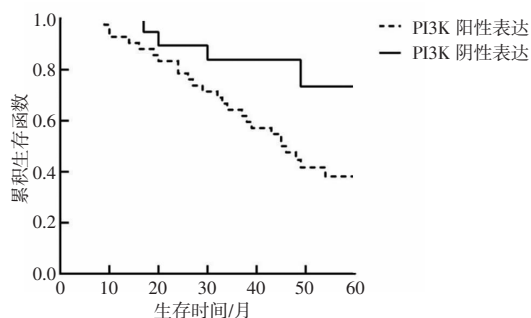


图2 不同 PI3K 表达情况宫颈癌患者的生存曲线

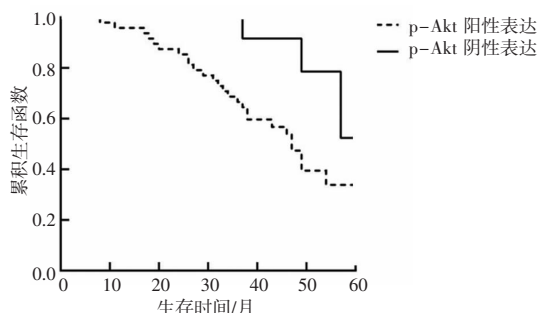


图3 不同 Akt 表达情况宫颈癌患者的生存曲线

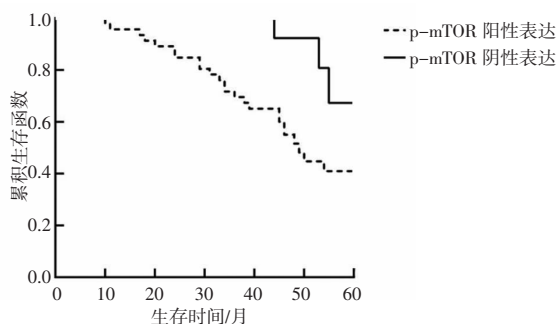


图4 不同 mTOR 表达情况宫颈癌患者的生存曲线

3 讨论

宫颈癌作为女性多发的恶性肿瘤,近年来患病年龄逐渐年轻化,对患者及其家庭造成严重影响,因而早期预防、筛查、预测预后并治疗宫颈癌对降低死亡风险、延长生存期具有关键作用。宫颈癌的发生发展是阶段性的、连续的过程,其与原癌基因激活、抑癌基因突变、抗凋亡基因异常相关。研究表明,HPV 持续感染是宫颈癌发生的必要病因,避免 HPV 感染已成为预防宫颈癌的重要措施^[8-9]。近年来,HPV 疫苗的研发应用,为宫颈癌的防治带来了希望。世界卫生组织提倡人们接种 HPV 疫苗,并于 2018 年提出了 2030 年全球消除宫颈癌的战略。同时,为有效监控宫颈癌的发生,临床主要采用三阶梯筛查法,包括宫颈细胞学检查、阴道镜检查、病理学检查等手段,并采取手术和放化疗等方案对其开展治疗,具

有良好的应用效果。当前,宫颈癌存在的诊疗难点主要为缺乏高效准确的新型医疗技术及药物靶标,因而寻求有效的靶向治疗方法是宫颈癌治疗中亟待解决的问题。

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在机体细胞中普遍存在,是传导细胞内外信号的重要途径,其在结肠癌、胃癌、乳腺癌等多种肿瘤疾病中异常激活,已成为临床上癌症领域的研究重点^[10-12]。研究表明,HPV 感染可导致人体多种部位鳞癌的发生,而 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的异常活化存在于鳞癌中,宫颈癌是其中之一^[13]。PI3K 是细胞内关键的磷脂激酶,被生长因子、上游因子激活,通过将二磷酸磷脂酰肌醇转化为三磷酸磷脂酰肌醇,并作用于 Akt、mTOR 传递信号至 p70S6K,致使多种底物蛋白磷酸化,进而引起 G₁ 周期缩短,细胞周期加速^[14-15]。研究发现,PI3K 与宫颈癌的形成具有密切的关系,可能原因为 PI3K 可加快肿瘤细胞增殖或抑制细胞凋亡^[16]。Akt 作为 PI3K 下游的靶蛋白,具有丝苏氨酸激酶活性,Akt 的氨基末端具有 PH 结构域,三磷酸磷脂酰肌醇可与其相互作用,转位 Akt 至细胞膜,进而催化自身的 Ser14、Thr450 磷酸化,且催化 Ser473、Thr308 磷酸化,致使 Akt 完全活化,激活后 Akt 能加强细胞凋亡耐受,控制细胞代谢,并启动其下游底物,从而增加癌蛋白释放,诱导血管新生,促使肿瘤发生^[17-18]。mTOR 是 Akt 的主要下游底物,可被多种生长因子刺激,通过磷酸化以 p70S6K 为主的底物蛋白发挥生理作用,活化后能抑制癌细胞自噬,提高细胞周期相关蛋白的翻译效率,对细胞生存、凋亡、代谢等造成影响^[19-20]。

本研究免疫组化结果显示,宫颈癌组织 PI3K、p-Akt、p-mTOR 阳性率均高于癌旁组织。卢丹等^[21]的研究显示,正常宫颈上皮中 PI3K、Akt、mTOR 几乎不表达,而 PI3K、Akt、mTOR 癌基因阳性表达在宫颈糜烂伴鳞化、宫颈上皮内瘤变、宫颈鳞癌中呈增加趋势。本研究结果与此结果基本吻合,这说明在宫颈癌患者中存在 PI3K、Akt、mTOR 的高表达,PI3K/Akt/mTOR 信号通路与宫颈癌的发生发展相关。曹学全等^[22]分析不同宫颈病变中 PI3K、Akt 的表达水平及与临床病理因素的关系,结果发现,PI3K、Akt 蛋白阳性表达率随着宫颈病变的加重而增高,并且,宫颈癌浸润深度深、临床分期晚、合并淋巴结转移的病例存在更高的 PI3K、Akt 蛋白阳性表达率,这表明 PI3K/Akt 信号通路与宫颈癌的浸润、转移相关。笔者发现,宫颈癌患者 PI3K、Akt、mTOR 表达均与临

床分期、分化程度、淋巴结转移有关,且 mTOR 表达与年龄有关。其中,宫颈癌患者的临床分期、分化程度、淋巴结转移均是影响 PI3K、Akt、mTOR 表达的独立因素。由此推测 PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与宫颈癌的增殖、分化、转移过程,进一步验证了其在肿瘤发生发展中的作用,有利于临床诊断评估。舒桐和白萍^[23]研究表明,PI3K/Akt/mTOR 信号通路在子宫内膜癌晚期或复发患者中表达较高,而患者预后情况差,有望研发新型靶向药物阻断异常激活信号通路从而治疗疾病晚期或复发。Bahrami A 等^[24]报道,PI3K/Akt/mTOR 信号通路在宫颈癌中常常失调,激活的 PI3K、Akt、mTOR 是患者预后不良的指标,可能是治疗宫颈癌的潜在靶点。本研究结果显示,PI3K、p-Akt、p-mTOR 阳性患者的中位生存时间均低于阴性患者,结果表明 PI3K、Akt、mTOR 的表达与宫颈癌患者的预后情况具有一定的相关性,高表达患者预后情况较差。以上结果均可提示 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的异常激活可能是宫颈癌发生发展的重要环节。值得注意的是,PI3K/Akt/mTOR 信号通路能通过调控血管的形成,在化疗药物的耐药机制中发挥作用。随着今后研究的不断深入,临床上可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路开发新型肿瘤药物,进而对宫颈癌患者实施有效治疗,并改善患者预后。

综上所述,宫颈癌患者中存在 PI3K、Akt、mTOR 高表达,临床分期、分化程度、淋巴结转移均是影响 PI3K、Akt、mTOR 表达的独立因素,且高表达患者预后较差。本研究的不足之处在于纳入样本较少,且宫颈癌的发生发展是生物学因素、行为因素、环境因素及多个基因共同作用的结果,有待在今后的研究中对其他影响因素及相关机制进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] 王宇,宋淑芳,刘凤.我国宫颈癌流行病学特征和发病高危因素的研究进展[J].中国妇幼保健,2019,34(5):1206-1208.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.宫颈癌诊疗规范(2018年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2020,6(3):33-43.
- [3] 邹小农,贾漫漫,王鑫,等.《2020全球癌症报告》要点解读[J].中国胸心血管外科临床杂志,2021,28(1):11-18.
- [4] 念家云,王笑民,富琦,等.基于 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路的抗癌中药单体的研究概况[J].中国药房,2019,30(20):2870-2875.
- [5] Xu Z, Han X, Ou D, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy for tumor therapy[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104(2):575-587.
- [6] 冯跃,张永涛,夏利锋,等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白在结直肠癌中的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 18-23.
- [7] 陈凤霞. 宫颈癌病情进展过程中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的变化及靶基因的探究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(19): 1757-1761.
- [8] 王晨,李壮壮,林晓婷,等. 精准医疗背景下宫颈癌早期筛查及预防的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(6): 941-944.
- [9] 田蕾,辛玉琦,黄梦微,等. 妊娠期妇科恶性肿瘤的治疗进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(6): 605-610.
- [10] 李华驰,杨铁成,王华侨,等. 微小 RNA-199R-3p 及磷酸肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白在结肠癌的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(2): 212-216.
- [11] 冯旻璐,许海燕,贺海波,等. 木瓜总三萜通过调节 miR-10a 和 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K 信号通路诱导胃癌细胞凋亡[J]. 中药材, 2019, 42(12): 2929-2935.
- [12] Sharma VR, Gupta GK, Sharma AK, et al. PI3K/Akt/mTOR intracellular pathway and breast cancer: factors, mechanism and regulation[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(11): 1633-1638.
- [13] 杨秀凤,费晓璐,吕红梅,等. 宫颈鳞癌组织 Akt/mTOR 信号通路表达及意义[J]. 齐鲁医学杂志, 2017, 32(4): 388-390.
- [14] Keppler-Noreuil KM, Parker VE, Darling TN, et al. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/Akt/mTOR pathway & therapeutic strategies[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2016, 172(4): 402-421.
- [15] 林贤东,胡丹,陈刚,等. PI3K-Akt-mTOR 信号通路基因多态性与胃癌遗传易感相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(4): 361-365.
- [16] 黄作香. Cripto-1、PI3K、Akt 及 mTOR 在宫颈癌组织中的表达及其意义[J]. 医学临床研究, 2020, 37(4): 598-600.
- [17] 王书惠,尹秀艳,刘海英,等. 紫草素通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡和自噬[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(7): 1189-1194.
- [18] 于文亮,潘长清,郑茜文. 磷酸化蛋白激酶 B、糖类抗原 125 在卵巢癌中的表达及与临床特征的关系研究[J]. 癌症进展, 2019, 17(24): 2976-2979.
- [19] 孟侠,杨智玲,向睿,等. 宫颈癌组织中 Cripto-1、mTOR 的表达及临床意义[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(11): 1611-1614.
- [20] 张献,冯欣. PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂在宫颈癌治疗中的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1278-1284.
- [21] 卢丹,钱静,孙飞,等. PI3K、Akt、mTOR、p70S6K 基因在宫颈癌变过程中的表达及相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(2): 46-51.
- [22] 曹学全,魏科娜,卢洪胜,等. 磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 表达与宫颈癌临床病理因素的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(5): 552-555.
- [23] 舒桐,白萍. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在晚期或复发子宫内膜癌靶向治疗中的研究进展[J]. 癌症进展, 2014, 12(5): 457-463.
- [24] Bahrami A, Hasanzadeh M, Hassanian SM, et al. The potential value of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for assessing prognosis in cervical cancer and as a target for therapy[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(12): 4163-4169.

(责任编辑:唐秋姗)