

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.04.020

· 综述 ·

PTEN 信号转导通路与肿瘤的多药耐药

PTEN signaling pathways and multidrug resistance of tumor

成志勇^{1,2}, 梁文同², 底胜峰³综述; 潘 峻^{1*} 审阅(1. 河北医科大学 第二医院 血液内科, 河北省血液病研究所, 河北石家庄 050000; 2. 保定市第一医院 血液肿瘤内科, 河北保定 071000; 3. 石家庄市第一医院 呼吸内科, 河北石家庄 050000)

[摘要] 基因调控、信号转导通路异常均可引起细胞增殖失控, 导致肿瘤发生。肿瘤细胞对化疗药物耐药是肿瘤患者死亡的主要原因。细胞内药物有效浓度的降低、DNA 损伤的修复障碍、基因的突变及异常表达、信号转导通路的异常等均参与了肿瘤细胞的多药耐药。张力蛋白同源 10 号染色体缺失的磷酸酶基因(phosphatase and tension homology deleted on chromosome ten gene, *PTEN*)是具有磷酸酶活性的抑癌基因, 在多种肿瘤细胞中异常表达, 主要通过抑制 PI3K/Akt/mTOR(mammalian target of rapamycin, mTOR)等多种信号转导通路参与细胞的增殖、凋亡及化疗耐药。因此, 上调野生型 *PTEN* 的表达, 或使用 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂, 可逆转肿瘤细胞的多药耐药, 提高传统化疗的疗效。

[关键词] 张力蛋白同源 10 号染色体缺失的磷酸酶基因(*PTEN*); PI3K/Akt; mTOR; 肿瘤; 多药耐药

[中图分类号] R730.2; R730.5 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2009)04-0413-05

肿瘤的多药耐药(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞在对一种抗肿瘤药物产生耐药的同时对结构和作用机制均不同的其它抗肿瘤药物产生交叉耐药。细胞耐药的主要机制包括:(1)多种糖蛋白介导的药物外排泵机制, 包括 P-糖蛋白(p-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白(multidrug-associated protein, MRP)、肺耐药相关蛋白(lung resistance-related protein, LRP)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)等, 这些蛋白均为能量依赖性药物外排泵, 可将细胞内的药物转运出细胞, 导致细胞内药物浓度减低而产生耐药。(2)酶介导的耐药机制, 包括谷胱甘肽 S 转移酶(glutathione s-transferase, GST), 能催化药物与谷胱甘肽结合, 形成水溶性较高的复合物, 促进药物从体内排泄。拓扑异构酶 II(topoisomerase II, Topo II), 能与药物结合, 促进 DNA 的断裂。蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)能诱导 *MDR1* 基因表达, 促进 P-gp 的磷酸化。(3)凋亡调控基因介导的耐药, 其中与耐药相关的基因有抗凋亡基因 *bcl-2* 基因、*survivin* 基因、*c-myc* 基因; 促凋亡基因 *p53* 基因及张力蛋白同源的 10 号染色体缺失的磷酸酶基因(phosphatase and tension homology deleted on chromosome ten gene, *PTEN*)等。(4)信号转导通路异常介导的耐药, 如 PI3K/Akt 通路及 NF- κ B 信号转导通路激活导致的细胞多药耐药。

PTEN 基因编码具有双特异性磷酸酶活性的抑癌蛋白, 该基因在多种恶性肿瘤中发生突变或缺失, 导致其抑癌功能减弱或丧失, 在肿瘤的发生、发展中起重要作用。*PTEN* 通过复杂的信号转导通路调控细胞周期以及肿瘤侵袭、转移、血管形成和多药耐药等。本文就

PTEN 参与的信号转导通路及如何介导多药耐药做一综述。

1 *PTEN* 参与的信号转导通路

1.1 *PTEN* 基因及其编码蛋白的结构与功能

PTEN 基因是 1997 年发现的抑癌基因, 其编码的蛋白具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶活性, 发挥双重肿瘤抑制功能^[1]。目前发现大多实体瘤如卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、恶性胶质瘤等存在 *PTEN* 基因的突变、缺失或低表达, 从而影响其肿瘤抑制功能。在造血系统肿瘤中 *PTEN* 基因存在不同程度的缺失和低表达, 而突变罕见^[2,3]。

PTEN 基因定位于人类染色体 10q23.3, 全长 200 kb, 有 9 个外显子和 8 个内含子。*PTEN* 的 cDNA 5' 端非翻译区含有多个 CGG 重复序列, 为潜在甲基化位点。第 5 个外显子编码的第 122 ~ 133 位氨基酸含有与丝氨酸/苏氨酸磷酸酶和酪氨酸磷酸酶催化中心同源的 HCXXGXXTS/T 序列, 表明该区域具有双特异性磷酸酶活性。*PTEN* 基因 cDNA 全长 1 209 bp, 编码 403 个氨基酸组成的蛋白质, 分子量 4 700, 具有双特异性磷酸酶活性: 脂质磷酸酶活性可以水解 3, 4, 5 三磷

[基金项目] 河北省科技攻关计划项目(No. 072761130)。Supported by the Scientific and Technological Project of Hebei Province (No. 072761130)

[作者简介] 成志勇(1976 -), 男, 河北省保定市人, 医学博士, 主治医师, 主要从事肿瘤信号转导通路研究

* 通信作者(Corresponding author)。E-mail: lingpan20002000@yahoo.com.cn

酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate, PIP3) 3位上的磷酸基团;而蛋白磷酸酶活性可调节细胞的迁移及黏附^[1,2]。

1.2 PI3K/Akt 信号通路

磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)是磷脂激酶家族中的重要成员,由 p110 催化亚基和 p85 调节亚基组成,具有脂质激酶活性和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性,能被多种细胞因子受体,包括酪氨酸激酶受体、非酪氨酸激酶受体等活化。*Akt* 癌基因编码的蛋白质具有丝/苏氨酸激酶活性,其激酶活性区的氨基酸序列与蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)和 C(PKC)高度同源性,故又称为 PKB^[4]。

当生长因子与相应受体结合后,受体胞内段发生磷酸化。PI3K 的 p85 调节亚基通过 SH2 结构域与磷酸化受体结合,解除对 p110 催化亚基抑制作用,导致 PI3K 活化。活化的 PI3K 继而催化细胞膜磷脂酰肌醇(phosphatidyl inositol, PI)磷酸化生成磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol biphosphate, PIP2)和 PIP3。PIP3 作为第二信使将 Akt、磷酸肌醇依赖性激酶(phosphoinositide dependent kinase, PDK)募集到胞膜区, PDK 磷酸化活化 Akt 的 Thr308 和 ser473, 诱发后续的级联反应。

PTEN 可水解 PIP3 第三位磷酸基团,抑制 PI3K/Akt 信号转导通路,发挥促进细胞凋亡、抑制细胞增殖、抑制肿瘤血管生成、逆转细胞耐药等作用^[1,3]。

1.3 FAK/ MAPK 信号通路

黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)为非受体型酪氨酸激酶,是整合素信号通路中的关键分子,位于几乎所有细胞的细胞膜,参与细胞与细胞、细胞与胞外基质间的黏附。整合素活化后促进了 FAK 酪氨酸磷酸化,激活下游细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等靶分子,参与肿瘤的发生、发展、侵袭与转移。包括造血系统肿瘤在内的多种恶性肿瘤,如乳腺癌、肠癌、甲状腺癌、肺癌中存在 FAK mRNA 及蛋白的过表达及磷酸化激活,同时磷酸化的 FAK 亦可以直接激活 Akt 通路。

PTEN 直接抑制 FAK 磷酸化,负向调控整合素信号转导通路,亦可同时抑制细胞增殖与分化的关键通路: MAPK 通路,从而抑制肿瘤的增殖、黏附和侵袭^[5]。

1.4 p53/MDM2 信号通路

鼠双微体 2(murine double minute 2, MDM2)蛋白是 PI3K/Akt 的下游分子,被 Akt 磷酸化激活,由细胞质进入细胞核,与 p53 结合后形成 p53-MDM2 复合物,抑制 p53 的转录激活。且 *MDM2* 基因的表达依赖野生型而非突变型 p53 的存在。*PTEN* 抑制

Akt 活化,导致 MDM2 在细胞质中降解,促进 p53 的转录活化。同时 p53 与 *PTEN* 启动子结合,在转录水平促进 *PTEN* 表达。*PTEN*/p53/MDM2 形成相互作用的网络,调控彼此的功能^[6]。

1.5 NF-κB/IκB 信号通路

NF-κB 是一类核转录因子家族,包括 p65、c-Rel、RelB、p50 和 p52,最常见的形式是 p50/p65 异源二聚体。在生理状态下,胞质中 NF-κB 与其拮抗亚基 IκB 结合形成无活性的复合物。活化信号诱导 NF-κB 从复合物释放,进入细胞核,调节靶基因的转录。*PTEN* 可以直接阻断细胞因子诱发的 NF-κB 激活,还可以通过抑制 IκB 降解,使 NF-κB 牢固结合于 IκB 亚基,抑制 NF-κB 通路引起的肿瘤细胞增殖和凋亡抑制作用^[7]。

1.6 mTOR 信号通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,作为 PI3K 相关蛋白激酶(Phosphatidylinositol-3kinase-related protein kinase, PIKK)家族成员,广泛调控细胞生长和细胞周期等。mTOR 是 PI3K/Akt 信号通路下游的效应分子,PI3K/Akt 可以直接激活 mTOR,也可以通过作用于 mTOR 上游的负性调控因子:结节性脑硬化复合物 1 和 2(tuberous sclerosis compound 1 and 2, TSC1/TSC2),从而激活 mTOR。活化的 mTOR 进而促进多种细胞周期素(cyclins)-周期素依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)的表达,使细胞由 G₁ 期进入 S 期,同时还通过调控 *myc*, *ras*, *NF-κB* 等基因的转录,发挥癌基因的作用。mTOR 信号转导通路的异常与白血病等恶性肿瘤相关^[8,9]。雷帕霉素(rapamycin, RAPA)是一种新型的大环内酯类免疫抑制剂,研究^[9]表明其通过抑制 mTOR 活化,抑制白血病等肿瘤细胞的生长。

PTEN 是 PI3K/Akt 途径的负向调控因子,通过抑制 PI3K/Akt 通路的激活,抑制 mTOR 的活化。

PTEN 主要通过抑制上述多种信号转导通路,发挥抑制肿瘤细胞增殖、迁移,促进细胞凋亡、分化,以及逆转多药耐药的作用。而其中 *PTEN*/PI3K/Akt/mTOR 通路在上述信号转导中起中心作用。

2 PTEN 介导的多药耐药

2.1 PI3K/Akt 信号途径激活导致的多药耐药

PI3K/Akt 可通过激活 mTOR、NF-κB,抑制 p53 表达和 caspase 活化,诱导细胞周期相关基因的转录等方式,在细胞增殖、凋亡以及细胞骨架生成等活动中发挥重要的功能^[4]。研究^[1,3]表明 PI3K/Akt 的激

活是肿瘤细胞对顺铂、多柔比星、紫杉醇等化疗药物耐药的关键因素,PI3K 抑制剂可以逆转肿瘤细胞对化疗药物的耐药。PI3K/Akt 通路的调控很大程度上由 *PTEN* 介导,*PTEN* 通过其磷酸酶活性调控 PI3K/Akt 的去磷酸化,*PTEN* 基因可抑制 PI3K/Akt 通路,增强化疗药物的敏感性,诱导肿瘤细胞凋亡,发挥肿瘤抑制功能^[10-14]。

Lee 等^[12]发现,顺铂可抑制卵巢癌细胞株 OVCAR-3 中 Akt 的磷酸化,而对耐药细胞株 OVCAR-3/CDDP 却无此作用,耐药株中的 Akt 磷酸化活性明显高于 OVCAR-3,且 *PTEN* 的表达水平较低。PI3K 抑制剂可提高耐药细胞株对顺铂的凋亡敏感性,表明耐药细胞株对顺铂的化疗抵抗至少在一定程度上是源于 PI3K/Akt 的激活及 *PTEN* 表达水平的降低。在耐药细胞株中转染 *PTEN* siRNA 后,可抑制顺铂诱导的细胞凋亡(下降 50%)。另有研究^[13]表明在卵巢癌细胞株 C13K 中存在 miRNA-214 的异常表达,miRNA-214 通过与 *PTEN* 非编码区结合,下调 *PTEN* 蛋白的表达,激活 Akt 通路,从而导致细胞对顺铂的耐药。将野生型 *PTEN* 导入顺铂耐药的 C13K 细胞中,p-Akt 蛋白的活性显著降低,对顺铂的敏感性增加^[14]。在群司珠单抗(trastuzumab)耐药性乳腺癌细胞株 BT474 中转染野生型 *PTEN* 基因后,可通过抑制 PI3K/Akt 表达,增加细胞对群司珠单抗的敏感性^[15]。

在造血系统肿瘤中,Akt 的磷酸化与预后不良密切相关。PI3K 抑制剂 LY294002,可剂量依赖性地抑制急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)原代细胞的存活^[16],同时增加细胞对依托泊苷、阿糖胞苷和亚砷酸等化疗药物的敏感性^[16-17]。Tabellini 等^[16-17]应用一种新的 Akt 抑制剂 PIAs(SH-5 和 SH-6)表明,小剂量 SH-5 及 SH-6(5 μmol/L)即可抑制 Akt 磷酸化,增加白血病细胞株 HL60AR、K562、U937 对化疗药物如依托泊苷和阿糖胞苷的敏感性,而不影响 *PTEN* 表达水平,且副作用较 LY294002 少,表明 Akt 抑制剂能够用于逆转 Akt 介导的白血病细胞的多药耐药,对临床治疗 AML 有重要意义。

PTEN 是 Akt 通路的抑制因子,Dahia 等^[18]在对造血系统恶性肿瘤的研究中发现,在急性白血病(acute leukemia, AL)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)以及白血病细胞株中存在不同程度的 *PTEN* 低表达或杂合性缺失。*PTEN* 表达水平与 Akt 的磷酸化负相关,*PTEN* 基因的缺失及 Akt 的磷酸化是血液系统恶性疾病发病的重要机制之一。将

野生型 *PTEN* 转染耐药的 AML 细胞株 HL60AR 和 ALL 细胞株 EU-1 后,可增加了这些细胞对亚砷酸^[17]及多柔比星^[19]的敏感性。

在成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中,有 20% 的患者 Ph 染色体或 *BCR/ABL* 融合基因阳性,单独应用伊马替尼治疗效果欠佳。Montiel-Duarte 研究^[20]发现此类患者中有较高水平的 PI3K/Akt 活化并伴随 *PTEN* 基因表达水平的降低。而 *PTEN* 表达水平的降低常由启动子区域的超甲基化所致,在加入去甲基化药物 5-Aza-CdR 后可以提高 *PTEN* 蛋白的表达,增加细胞对伊马替尼治疗的敏感性,逆转 Ph⁺ ALL 细胞对伊马替尼的耐药,进一步证明 ALL 细胞对伊马替尼的耐药至少部分是由于 *PTEN* 启动子区域的超甲基化所致,对去甲基化治疗 PH⁺ ALL 提供了有力的依据,*PTEN* 基因可作为一个潜在的治疗靶点。

Noro 等^[21]同样发现在部分肺癌细胞株中,存在 *PTEN* 启动子的超甲基化和组蛋白的去乙酰化,应用去甲基化试剂(5-AZA)和组蛋白去乙酰化酶抑制剂(TSA)后,可增加 *PTEN* 在肺癌细胞株 PC9/f9、PC9/f14、PC10、PC14 中的表达。吉非替尼(gefitinib)为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,是肺癌的靶向治疗药物,吉非替尼耐药的细胞株 PC9/f9 和 PC9/f14 中 *PTEN* 表达明显低于野生型细胞株 PC9,将去乙酰化酶抑制剂 TSA 和吉非替尼同时作用于 PC9/f9、PC9/f14 细胞株后,可逆转细胞对吉非替尼的耐药。

2.2 PI3K/Akt 相关信号转导通路介导的多药耐药

PI3K/Akt 信号转导通路是 *PTEN* 的主要信号转导通路,此外,与此通路相关的其他信号转导通路同样参与了 *PTEN* 介导的多药耐药。

NF-κB 作为 PI3K/Akt 下游信号转导分子,可以被 p-Akt 激活。直接应用 NF-κB 抑制剂 SN50 亦可降低 HL60AR 细胞对亚砷酸的耐药,表明在某些类型的白血病中,组成性活化的 PI3K/Akt/NF-κB 通路,可能是亚砷酸耐药的原因。选择性 PI3K/Akt/NF-κB 抑制剂或 *PTEN* 高表达均可逆转白血病耐药。PI3K/Akt 通路抑制剂 LY294002 同样可以抑制 NF-κB 转录因子的活性,抑制部分 ERK/MAPK 通路的活化,同时促进 p53 基因的转录激活,增加白血病细胞对阿糖胞苷及依托泊苷等药物的敏感性^[22]。

MDM2 也是 PI3K/Akt 的下游分子,被 p-Akt 激活后与 p53 结合,形成 p53-MDM2 复合物,抑制 p53 的转录激活。*PTEN* 通过抑制肿瘤细胞中 PI3K/Akt 信号转导和 *MDM2* 基因的表达来调控凋亡。因此,

PTEN 的缺失导致 MDM2 激活, 从而抑制细胞凋亡。*PTEN* 可以与 p53 结合, 降低 MDM2 对 P53 的抑制作用, 增加细胞对化疗药物的敏感性^[19]。

YAN 等^[23]将野生型 *PTEN* 转染卵巢癌耐药细胞株 C13 后, 可上调野生型 p53 的表达, 促进细胞对顺铂诱导的凋亡效应; 转染 p53 siRNA 后可以削弱 *PTEN* 增强的化疗增敏作用。p53 突变的卵巢癌耐药细胞株 A2780-cp 在转染野生型 *PTEN* 后, 不能增加细胞对顺铂的敏感性; 如同时转染野生型 p53, 则可以逆转细胞对顺铂的耐药, 因此 p53 参与 *PTEN* 高表达引起的卵巢癌细胞多药耐药的逆转。

PI3K/Akt 通路介导的多药耐药与经典多药耐药, 如膜糖蛋白 P-gp 介导的多药耐药存在密切的联系。在胃癌 AGS 细胞中, p-Akt 的上调可以促进 Bcl-2 的表达, 抑制 Bax 的表达, 同时 P-gp 蛋白表达增加, 细胞对多柔比星抗药性增加。抑制 p-Akt 表达能够促进 p53 的表达, 同时下调 MDR1 和 P-gp, 逆转 AGS 细胞对多柔比星的耐药^[24]。

2.3 mTOR 信号转导通路介导的多药耐药

mTOR 是 PI3K 相关蛋白激酶家族成员, PI3K/Akt 信号通路下游的信号转导分子, 主要参与调节细胞周期、细胞增殖等。

PTEN 通过负调控 PI3K/Akt 通路从而抑制 mTOR 活性。因此 *PTEN* 的异常表达导致 PI3K/Akt 通路的激活, 上调了 mTOR 表达, 促进了肿瘤细胞的增殖, 抑制细胞的凋亡, 介导细胞的多药耐药。此类肿瘤对于传统的化疗药物大多耐药, 而对于 mTOR 抑制剂雷帕霉素敏感。雷帕霉素与传统化疗药物联合应用可以增加此类肿瘤的化疗效果, 逆转肿瘤细胞的多药耐药^[9, 25-27]。

动物实验表明, *PTEN* 等位基因的缺失可导致小鼠发生淋巴瘤, 并且对传统的化疗药物耐药, 但对雷帕霉素联合化疗敏感。如果 *PTEN*^{+/-} 淋巴瘤小鼠中 mTOR 表达缺陷或通过封闭凋亡基因, 如 *Bcl-2* 和 p53 后, 则导致肿瘤细胞对雷帕霉素及雷帕霉素联合化疗的耐药^[25]。

Sillaber 等^[26]在对 6 例伊马替尼耐药的慢性粒细胞白血病患者应用 mTOR 抑制剂雷帕霉素后, 2 例获得血液学缓解, 2 例病情有改善, 同时伴有 VEGF 蛋白及 mRNA 水平明显降低。体外实验发现, 雷帕霉素可以抑制表达不同 BCR/ABL 突变体 (包括 T315I 突变体) 的 Ba/F3 细胞对各种 BCR/ABL 激酶抑制剂的耐药。

Steelman^[27]将缺乏脂质磷酸酶活性 (G129E) 及同时缺乏脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶活性的 *PTEN* 突

变体 (C124S) 分别转染乳腺癌细胞系 MCF-7, 两种突变体均导致了 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活, 细胞对多柔比星耐药性增加, 而后者效果更明显。转染 *PTEN* 突变体的细胞对 mTOR 抑制剂雷帕霉素敏感性增加。当雷帕霉素与多柔比星联合应用时, 两者出现协同效应, 细胞对多柔比星的敏感性增强。

3 结 语

作为抑癌基因, *PTEN* 基因编码的蛋白质具有双特异性磷酸酶活性。*PTEN* 基因在多种恶性肿瘤中发生突变、缺失、低表达, 导致其抑癌功能减弱或丧失。*PTEN* 主要通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路, 并以此通路为核心, 与多种信号转导通路相互联系、相互作用, 介导了肿瘤细胞的多药耐药。促进野生型 *PTEN* 基因及蛋白的表达和/或应用 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制剂可以增加传统化疗药物对相关肿瘤的化疗效果, 逆转肿瘤细胞的多药耐药, 目前已经成功应用于部分肿瘤的临床研究, 并取得了初步成果^[20]。*PTEN* 基因及相关信号转导通路在多药耐药中作用机制和信号转导通路特异性抑制剂地研究, 将为恶性肿瘤的临床监测、基因靶向治疗、预后评估、药物疗效判定及新药研发等提供科学的理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] Myers MP, Stolarov JP, Eng C, et al. *PTEN*, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual-specificity phosphatase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(17): 9052-9057.
- [2] Li J, Yen C, Liow D, et al. *PTEN*, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer [J]. *Science*, 1997, 275(5308): 1943-1947.
- [3] Dahia PL, Aguiar RC, Alberta J, et al. *PTEN* is inversely correlated with the cell survival factor Akt/PKB and is inactivated via multiple mechanisms in hematological malignancies [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(2): 185-193.
- [4] Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. Cellular survival: a play in three Acts [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(22): 2905-2927.
- [5] Shen YN, Zhang L, Gan Y, et al. Up-regulation of *PTEN* (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) mediates p38 MAPK stress signal-induced inhibition of insulin signaling [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(12): 7727-7736.
- [6] Wee KB, Aguda BD. Akt versus p53 in a network of oncogenes and tumor suppressor genes regulating cell survival and death [J]. *Biophys J*, 2006, 91(4): 857-865.
- [7] Vasudevan KM, Gurmumhy S, Rangnekar VM. Suppression of *PTEN* expression by NF-kappaB prevents apoptosis [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(3): 1007-1021.
- [8] Peponi E, Drakos E, Reyes G, et al. Activation of mammalian target of rapamycin signaling promotes cell cycle progression and

- protects cells from apoptosis in mantle cell lymphoma [J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(6): 2171-2180.
- [9] Panwalkar A, Verstovsek S, Giles FJ. Mammalian target of rapamycin inhibition as therapy for hematologic malignancies [J]. *Cancer*, 2004, 100(4): 657-666.
- [10] Sehonof T, Becker M, Gohring UJ, *et al.* Interaction of cisplatin, paclitaxel and adriamycin with the tumor suppressor PTEN [J]. *Anticancer Drugs*, 2001, 12(10): 797-780.
- [11] Bouali S, Chrétien AS, Ramacci C, *et al.* PTEN expression controls cellular response to cetuximab by mediating PI3K/AKT and RAS/RAF/MAPK downstream signaling in KRAS wild-type, hormone refractory prostate cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(3): 731-735.
- [12] Lee S, Choi EJ, Jin C, *et al.* Activation of PI3K/Akt pathway by PTEN reduction and PIK3CA mRNA amplification contributes to cisplatin resistance in an ovarian cancer cell line [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 97(1): 26-34.
- [13] Yang H, Kong W, He L, *et al.* MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(2): 425-433.
- [14] 吴卉娟, 吴海涛, 翁丹卉, 等. *PTEN* 基因逆转卵巢上皮性癌细胞耐药的机制研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(9): 612-616.
- [15] 肖 鸣, 王雅杰. 携带 *PTEN* 基因重组腺病毒对群司单抗耐药乳腺癌细胞的逆转作用 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2008, 15(5): 433-439.
- [16] Tabellini G, Tazzari PL, Bortol R, *et al.* Novel 2'-substituted, 3'-deoxy-phosphatidyl-myo-inositol analogues reduce drug resistance in human leukaemia cell lines with an activated phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway [J]. *Br J Haematol*, 2004, 126(4): 574-582.
- [17] Tabellini G, Cappellini A, Tazzari PL, *et al.* Phosphoinositide 3-kinase/Akt involvement in arsenic trioxide resistance of human leukemia cells [J]. *J Cell Physiol*, 2005, 202(2): 623-634.
- [18] Dahia PL, Aguiar RC, Alberta J, *et al.* PTEN is inversely correlated with the cell survival factor Akt/PKB and is inactivated via multiple mechanisms in hematological malignancies [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(2): 185-193.
- [19] Zhou M, Gu L, Findley HW, *et al.* PTEN reverses MDM2-mediated chemotherapy resistance by interacting with p53 in acute lymphoblastic leukemia cells [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(19): 6357-6362.
- [20] Montiel-Duarte C, Cordeu L, Agirre X, *et al.* Resistance to Imatinib Mesylate-induced apoptosis in acute lymphoblastic leukemia is associated with PTEN down-regulation due to promoter hypermethylation [J]. *Leuk Res*, 2008, 32(5): 709-716.
- [21] Noro R, Gemma A, Miyanaga A, *et al.* PTEN inactivation in lung cancer cells and the effect of its recovery on treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *Int J Oncol*, 2007, 31(5): 1157-1163.
- [22] Grandage VL, Gale RE, Linch DC, *et al.* PI3-kinase/Akt is constitutively active in primary acute myeloid leukemia cells and regulates survival and chemoresistance via NF-kappaB, MAPK and p53 pathways [J]. *Leukemia*, 2005, 19(4): 586-594.
- [23] Yan X, Fraser M, Qiu Q, *et al.* Over-expression of PTEN sensitizes human ovarian cancer cells to cisplatin-induced apoptosis in a p53-dependent manner [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 102(2): 348-355.
- [24] 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]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2007, 26(2): 261-268.
- [25] Wendel HG, Malina A, Zhao Z, *et al.* Determinants of sensitivity and resistance to rapamycin-chemotherapy drug combinations *in vivo* [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(15): 7639-7646.
- [26] Sillaber C, Mayerhofer M, Böhm A, *et al.* Evaluation of antileukemic effects of rapamycin in patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukemia [J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(1): 43-52.
- [27] Steelman LS, Navolanic PM, Sokolosky ML, *et al.* Suppression of PTEN function increases breast cancer chemotherapeutic drug resistance while conferring sensitivity to mTOR inhibitors [J]. *Oncogene*, 2008, 27(29): 4086-4095.
- [收稿日期] 2009 - 03 - 21 [修回日期] 2009 - 07 - 16
[本文编辑] 徐红梅

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

- (1) 生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori*。(2) 各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 *FMR1*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3) 限制性内切核酸酶缩写符号前 3 个字母应斜体,例如 *Hind* III、*Bam* H I、*Sal* I 等。(4) 各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本标准差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5) 各种物理量的量符号应斜体(pH 用正体除外),例如长度 *L*、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6) 化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基位等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*-等。(7) 数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8) 英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *et al.*、*vs.*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)