

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.024

· 综 述 ·

PI3K/AKT 信号通路与结肠癌细胞 5-氟尿嘧啶耐药机制的关系

The relationship of PI3K/AKT pathway with 5-fluorouracil drug-resistance in colon cancer cells

温彦斐^{1,2}综述;王俊¹,毕经旺¹审阅(1. 中国人民解放军济南军区总医院 肿瘤科,山东 济南 250031;2. 辽宁医学院 研究生学院,辽宁 锦州 121000)

[摘要] 化疗药物耐药是影响肿瘤有效治疗的主要因素之一。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)作为一种基础化疗药物,其耐药机制成为研究热点。磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)信号转导通路在促进细胞生长、运动、增殖、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。笔者查阅国内外近年来有关 PI3K/AKT 信号通路在结肠癌细胞 5-FU 耐药中作用机制的文献并做综述。

[关键词] PI3K/AKT;结肠癌;5-氟尿嘧啶;耐药

[中图分类号] R735.3+5;R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)06-0815-04

结直肠癌在男性和女性肿瘤发病率中分别占第二位和第三位,患者 1 年和 5 年生存率分别为 83.4% 和 64.9%,化疗是治疗晚期结直肠癌的主要手段^[1]。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)类药物是结肠癌患者术后辅助化疗或者晚期姑息化疗的基础化疗药物,但临床上经常出现结肠癌细胞对 5-FU 发生耐药的情况。相当一部分患者的肿瘤复发与化疗耐药有关,所以增加化疗药物的敏感性 with 预防化疗药物耐药具有重要意义。磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)信号转导通路可促进细胞生长、增殖,抑制细胞凋亡^[2],是细胞生存重要通路之一。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。目前 PI3K/AKT 信号通路与 5-FU 耐药的关系尚不明确,本文总结 PI3K/AKT 信号通路和结肠癌细胞 5-FU 耐药机制关系的研究现状。

1 结肠癌细胞对 5-FU 耐药的机制

5-FU 是抗嘧啶类代谢药,在体内能够抑制胸苷酸合成酶(thymidylate synthase,TS)的活性,干扰 DNA 的合成和修复,进而发挥抗肿瘤作用。影响 5-FU 化疗敏感性的因素很多,包括转运、摄取、活化、靶酶的量 and 活性、代谢等诸多方面^[3]。它的耐药机制包括天然耐药和获得性耐药。5-FU 的天然耐药主要归因于 TS mRNA 转录水平的增加以及 TS 蛋白水平的提高。5-FU 的获得性耐药机制目前尚不清楚,已报道的耐药机制有:(1)催化 5-FU 代谢成活

性产物的酶缺失、催化 5-FU 分解代谢酶的活性增加。乳清酸磷酸核糖转移酶(orotate phosphoribosyl transferase,OPRT)是 5-FU 活化的最重要酶之一,Yamada 等^[4]发现有淋巴结转移的结肠癌术后患者的 OPRT 活性较低,对 5-FU 化疗反应性较差。二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase,DPD)是 5-FU 代谢失活的限速酶,当肿瘤内 DPD 活性增高时,将会在 5-FU 活化之前将其代谢为无活性的代谢物,从而引起肿瘤对 5-FU 及其衍生物耐药。Zhang 等^[5]对 75 例胃癌和结肠癌患者的 DPD 基因多态性进行分析后发现,DPD*5 基因突变可以导致 DPD 酶活性下降和 5-FU 的蓄积。(2)与 TS 有关的耐药。Liu 等^[6]发现钙敏受体(calcium-sensing receptor,CaSR)在结肠癌细胞系中通过下调 TS 和 *suivivin* 基因表达从而提高 5-FU 化疗敏感性。HSP90 抑制剂作用于结肠癌细胞系 HCT-116 和 HT-29 可降低胸苷酸合成酶的活性,增加细胞对 5-FU 的敏感性,并且与 PI3K/AKT 通路有关^[7]。(3)肿瘤相关基因的突变或表观遗传学改变,如 *p53*、*Bcl-2*。(4)信号转导通路的异常活化。表皮生长因子受体 8(epidermal growth factor receptor VIII,EGFR

[基金项目] 山东省科技发展计划资助项目(No.2012YD181116)。Project supported by the Science & Technology Development Program of Shandong Province (No.2012YD181116)

[作者简介] 温彦斐(1988-),女,山东省济宁市人,硕士生,主要从事肿瘤细胞信号通路的研究,E-mail: yanfeiw@163.com

[通信作者] 毕经旺(Bi Jingwang,corresponding author),E-mail: jingwangbi@live.cn

VIII)、FAK/AKT/NF- κ B 生存信号通路的激活、自噬等也可以引起细胞对 5-FU 耐药^[8-10]。(5)增殖诱导配体/肿瘤坏死因子超家族成员 13(A proliferation-inducing ligand/tumor necrosis factor superfamily, member 13, APRIL/TNFSF13)是一个可以通过自身分泌或旁分泌出胞的蛋白分子,具有促进细胞存活和增殖的作用。Petty 等^[11]对 234 例结直肠癌组织芯片及 5-FU 耐药结直肠癌细胞系进行研究发现,APRIL/TNFSF13 在 5-FU 疗效差的肿瘤组织及耐药细胞系中表达显著上调。

2 PI3K/AKT 信号通路在结肠癌细胞中的作用

在结肠癌组织中,PI3K 和 AKT 基因及其蛋白的表达明显高于癌旁组织^[12]。PI3K/AKT 通路可被 G 蛋白偶联受体和(或)蛋白酪氨酸激酶受体激活,也可被 Ras 蛋白激活^[13]。激活 PI3K 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(PIP2)及 PIP3,他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^[14]。AKT 是一种丝/苏蛋白激酶,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,从而激活 AKT。(1)AKT 能通过磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)及其下游分子 p70S6K、4EBP1 下传生存信号,抑制细胞凋亡,促进结肠癌细胞生存^[15]。(2)PI3K/AKT 通路在结肠癌中活化后促进 NF- κ B 和 β -catenin 表达,促进肿瘤血管形成和转移^[16]。另外,在促血管生成素 I 和血管内皮生长因子的刺激下 AKT 被激活,阻止内皮细胞凋亡,且 AKT 磷酸化后还可激活内皮一氧化氮合酶(eNOS),促进血管内皮生长因子诱导的内皮细胞迁移,导致新生血管形成^[17]。(3)PI3K 通过 AKT、mTOR 将有丝分裂信号传递给 p70S6K1,使细胞周期主要蛋白如细胞周期素(cyclin)的翻译上调, G_1 期上调,使细胞周期加速。在结直肠癌中研究发现,AKT 激活后通过信号转导使 *cyclin D1*、*p21* 和 *p27* 表达增加,促进细胞周期进展,导致结直肠癌的发生发展^[18]。(4)细胞外基质的降解是肿瘤侵袭和转移的主要步骤,在结肠癌细胞株 HT-29 中研究发现,PI3K/AKT 通路,可以上调基质金属蛋白酶 7(MMP-7)mRNA 和蛋白质的表达,增加肿瘤的侵袭能力^[19]。在结肠癌多个细胞株中研究发现,膜型基质金属蛋白酶 1(MT1-MMP)可诱导 PI3K/AKT 通路活化刺激癌细胞的侵袭,增加癌细胞肝转移的能力^[20]。有实

验^[21]表明,结肠癌 LoVo 细胞经 PI3K 抑制剂 LY294002 处理后,迁移和转移能力降低。

3 PI3K/AKT 信号通路与结肠癌细胞 5-FU 耐药机制的关系

3.1 PI3K/AKT 信号通路的异常激活

肿瘤细胞中 PI3K/AKT 信号通路通常存在着异常的激活。缺失 *Smad4* 的结肠癌细胞系通过活化 AKT 通路产生对 5-FU 的耐药。Zhang 等^[22]利用两种结肠癌细胞系在体内和体外实验研究了缺失 *Smad4* 的结肠癌增加对 5-FU 耐药的机制,结果表明敲除或缺失 *Smad4* 可介导肿瘤生成、迁移、侵袭、血管生成、转移和对 5-FU 的耐药。小鼠肿瘤中 *Smad4* 的表达通过调节细胞周期调节蛋白导致 Rb 的磷酸化,*Smad4* 的缺失可通过活化 AKT 通路上调抗凋亡蛋白、Bcl-2、Bcl-w 和 survivin 的表达,另外 LY294002 可抑制 PI3K/AKT 通路,恢复缺失 *Smad4* 的细胞对 5-FU 的敏感性。Akao 等^[23]证明 microRNA-34a 的异常表达可引起人结肠癌 DLD-1 细胞对 5-FU 的耐药,与其他亲代 DLD-1 细胞相比,对 5-FU 耐药的 DLD-1 细胞中,miR-34a 是一种下调微小 RNA,对 5-FU 耐药的细胞接触浓度为 30 μ mol/L 的 5-FU 即可激活 PI3K/AKT 信号通路,生存时间从 12 h 提高到 48 h,与其他亲代细胞相比有明显区别。Kodach 等^[24]证明,紫色杆菌素可协同增加 5-FU 的细胞毒性,介导人结肠癌细胞的凋亡和 AKT 介导的信号转导通路。紫色杆菌素是通过抑制 AKT 的磷酸化,随后激活凋亡途径,下调 NF- κ B 的信号转导,从而增加紫色杆菌素对 5-FU 的敏感性,而对 MAPK 通路则无影响。Xiao 等^[25]的实验探索了骨膜蛋白(一种细胞黏附蛋白)在结肠癌细胞化疗耐药中的作用,结果证明在结肠癌细胞中骨膜蛋白介导的化疗耐药通过 PI3K/AKT/survivin 途径实现。

3.2 PI3K/AKT 信号通路的下游转导机制

孙嫣^[26]证明下调 PI3Kp85a 蛋白表达可以通过激活下游的 FoxO 转录因子家族成员,引起细胞周期相关蛋白的改变,从而参与调节了结肠癌细胞增殖减慢及细胞周期阻滞,并可能由于 FoxO 转录因子的激活而参与了对 5-FU 诱导的细胞凋亡敏感性增加等生物学行为的改变。

张劲远等^[27]研究发现,PI3K/AKT 信号通路可能通过促进人结肠癌 hct-8/FU 耐药细胞 P-糖蛋白(P-GP)的表达,增加其对 5-FU 的耐药性,降低肿瘤细胞对药物的敏感性,应用 LY294002 抑制 PI3K、

AKT 蛋白表达可增强 hct-8 细胞对 5-FU 的药物敏感性。HIF-1 α 是 mTOR 信号通路的下游分子,经 mTOR 磷酸化 S6K 及 4E-BP1 来促进 *HIF-1 α* mRNA 完成蛋白质翻译^[28]。HIF-1 α 与结肠癌的 5-FU 耐药有关,Ravizza 等^[29]研究了 HIF-1 在人结肠腺癌细胞系 HCT116 对 5-FU 反应性中的调节作用,HIF-1 的活性增加,细胞对 5-FU 的敏感性较差;相反,敲除 HIF-1 α 可以阻止低氧介导的 5-FU 耐药;PMX290 (硫氧还蛋白-1 抑制剂),可以明显抑制 HIF-1 的活性,从而增加了低氧细胞对 5-FU 的敏感性。

3.3 下调或抑制 PI3K/AKT 通路能够增加结肠癌细胞对 5-FU 的敏感性

将化疗与分子靶向治疗结合是目前肿瘤治疗的新趋势,可以提高化疗药物的疗效,降低化疗药物的使用剂量,降低不良反应。针对 PI3K/AKT 信号通路上关键蛋白的抑制剂显示出多重的抗肿瘤作用,能够提高肿瘤细胞对传统化疗药物的敏感性,已经成为药物研究领域的热点。赵长林等^[30]发现 PI3K 抑制剂 LY294002 和化疗药物 L-OHP、5-FU 联合使用对结肠癌细胞的抑制作用强于单独使用 LY294002 或化疗药物。赵勇等^[31]证明了 LY294002 增强 5-FU 对结肠癌细胞侵袭和转移的抑制作用。Chen 等^[32]将镁铝层状双氢氧化物负载的 5-FU 与 PI3K/mTOR 双抑制剂 BEZ-235 联用,处理结肠癌 HCT-116 细胞,生存率较单用 BEZ-235 下降 8%,而单用 BEZ-235 可减少 HCT-116 细胞 46% 的生存率。Allen 等^[33]证明,AKT 抑制剂苯丁基异硫氰酸盐-4 (isothiocyanate, ISC-4)联合西妥昔单抗可应用于 *KRAS* 野生型 5-FU 耐药的结直肠癌患者。ISC-4 是一种 AKT 抑制剂,在临床前试验中被证实对黑色素瘤和结肠癌有效,研究人员检测了 ISC-4 和 19 FDA 支持的抗肿瘤药物在人结肠癌细胞系 SW480 和 RKO 中单独和联合的活性,证实 ISC-4 和西妥昔单抗可以协同减少人结肠癌 *KRAS* 基因野生型细胞的生存。同时发现,联合治疗可以协同减缓细胞周期的进程,增加依赖半胱天冬酶的细胞凋亡及减少反应细胞中 AKT 的磷酸化。在对 5-FU 获得性耐药的人结肠癌细胞中,ISC-4 和西妥昔单抗的协同作用仍保留。在体内,这种联合用药的协同抗肿瘤作用被证实有效且无不良反应,对 5-FU 耐药小鼠同样有效。Chen 等^[34]证明胰岛素可增加结肠癌细胞系 HT29 对环己酰亚胺和 5-FU 的耐药,这种作用可被 PI3K/AKT 抑制剂 LY294002 所抑制,表明 PI3K/AKT 通路在胰岛素介导的化疗耐药中的重要作用。

4 展 望

化疗耐药是导致化疗失败,进而影响肿瘤患者生存率的重要因素。明确 5-FU 耐药的机制对于改善和提高结肠癌的治愈率具有重要意义。PI3K/AKT 通路的遗传学改变在结直肠癌中普遍存在,PI3K 通路的相关蛋白如 AKT、mTOR 可成为抑制剂的作用靶点^[35]。肿瘤活检物或循环肿瘤细胞中 PI3K/AKT 通路的某些活性物质如 p-AKT 可作为评价 5-FU 疗效的标志物。但以下几个方面仍需进一步研究:(1)PI3K/AKT 通路被激活的机制有多种,如目前对 *PIK3CA*、*AKT* 等基因的突变与 5-FU 耐药的相关性研究较少;(2)PI3K/AKT 信号通路影响 5-FU 耐药结肠癌细胞的凋亡、增殖、分化、侵袭、转移的分子机制,以及 PI3K/AKT 的下游转导影响 5-FU 疗效的分子机制尚不明确;(3)PI3K/AKT 通路抑制剂有多种,5-FU 和 PI3K/AKT 通路抑制剂联合应用是否可逆转结肠癌细胞对 5-FU 的耐药,或增加 5-FU 的敏感性;(4)若 PI3K/AKT 通路抑制剂能够逆转 5-FU 耐药,PI3K/AKT 通路抑制剂的有效血药浓度有待研究;(5)针对不同靶点的 PI3K/AKT 通路抑制剂对 5-FU 耐药结直肠癌的疗效的差别;(6)西妥昔单抗联合 PI3K/AKT 通路抑制剂是否可增加结肠癌细胞对 5-FU 的敏感性。总之,如何干预 PI3K/AKT 通路与 5-FU 耐药相关基因之间的联系是 PI3K/AKT 通路相关靶向药物的主要研发思路之一,可为解决 PI3K/AKT 通路抑制剂临床效果欠佳提供新的途径。

[参 考 文 献]

- [1] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 [J]. *Cancer J Clin*, 2014, 64(4): 252-271.
- [2] Danielsen SA, Eide PW, Nesbakken A, et al. Portrait of the PI3K/AKT pathway in colorectal cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(1): 104-121.
- [3] 韩勇,寿成超. 影响 5-FU 疗效的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(21):1255-1259.
- [4] Yamada T, Tanaka N, Yokoi K, et al. Correlation between clinical pathologic factors and activity of 5-FU-metabolizing enzymes in colorectal cancer [J]. *J Nippon Med Sch*, 2008, 75(1): 23-27.
- [5] Zhang H, Li Y M, Zhang H, et al. *DPYD** 5 gene mutation contributes to the reduced *DPYD* enzyme activity and chemotherapeutic toxicity of 5-FU [J]. *Med Oncol*, 2007, 24(2): 251-258.
- [6] Liu G, Hu X, Varani J, et al. Calcium and calcium sensing receptor modulates the expression of thymidylate synthase, NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 and survivin in human colon carcinoma cells: promotion of cytotoxic response to mitomycin C

- and fluorouracil [J]. *Mol Carcinogen*, 2009, 48(3): 202-211.
- [7] Nagaraju GP, Alese OB, Landry J, et al. HSP90 inhibition down-regulates thymidylate synthase and sensitizes colorectal cancer cell lines to the effect of 5FU-based chemotherapy [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 9980-9991.
- [8] Akhdar H, Loyer P, Rauch C, et al. Involvement of Nrf2 activation in resistance to 5-fluorouracil in human colon cancer HT-29 cells [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(12): 2219-2227.
- [9] Chen Y, Wang Z, Chang P, et al. The effect of focal adhesion kinase gene silencing on 5-fluorouracil chemosensitivity involves an Akt/NF- κ B signaling pathway in colorectal carcinomas [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(1): 195-206.
- [10] Chen Y, Wang Z, Chang P, et al. The effect of focal adhesion kinase gene silencing 5-fluorouracil chemosensitivity involves an Akt/NF- κ B signaling pathway in colorectal carcinomas [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(1): 195-206.
- [11] Petty RD, Samuel LM, Murray GI, et al. APRIL is a novel clinical chemo-resistance biomarker in colorectal adenocarcinoma identified by gene expression profiling [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9(1): 434.
- [12] Zhang JH, Wang LH, Li XJ, et al. Expression of Ang-2/Tie-2 and PI3K/AKT in colorectal cancer [J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2014, 15(20): 8651-8656.
- [13] Dienstmann R, Rodon J, Serra V, et al. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5): 1021-1031.
- [14] Guo H, Gao M, Lu Y, et al. Coordinate phosphorylation of multiple residues on single AKT1 and AKT2 molecules [J]. *Oncogene*, 2014, 33(26): 3463-3472.
- [15] Moschetta M, Reale A, Marasco C, et al. Therapeutic targeting of the mTOR-signaling pathway in cancer: benefits and limitations [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(16): 3801-3813.
- [16] Agarwal A, Das K, Lerner N, et al. The AKT/I κ B kinase pathway promotes angiogenic/metastatic gene expression in colorectal cancer by activating nuclear factor- κ B and β -catenin [J]. *Oncogene*, 2004, 24(6): 1021-1031.
- [17] Greijer AE, Delis-van Diemen PM, Fijneman RJA, et al. Presence of HIF-1 and related genes in normal mucosa, adenomas and carcinomas of the colorectum [J]. *Virchows Archiv*, 2008, 452(5): 535-544.
- [18] Liao WT, Li TT, Wang ZG, et al. MicroRNA-224 promotes cell proliferation and tumor growth in human colorectal cancer by repressing PHLPP1 and PHLPP2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(17): 4662-4672.
- [19] Liao CH, Sang S, Ho CT, et al. Garcinol modulates tyrosine phosphorylation of FAK and subsequently induces apoptosis through down-regulation of Src, ERK, and Akt survival signaling in human colon cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 96(1): 155-169.
- [20] Yamamoto H, Noura S, Okami J, et al. Overexpression of MT1-MMP is insufficient to increase experimental liver metastasis of human colon cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(6): 757-761.
- [21] Jiang QG, Li TY, Liu DN, et al. PI3K/Akt pathway involving into apoptosis and invasion in human colon cancer cells LoVo [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(5): 3359-3367.
- [22] Zhang B, Zhang B, Chen X, et al. Loss of Smad4 in colorectal cancer induces resistance to 5-fluorouracil through activating Akt pathway [J]. *Brit J Cancer*, 2014, 110(4): 946-957.
- [23] Akao Y, Noguchi S, Iio A, et al. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 300(2): 197-204.
- [24] Kodach LL, Bos CL, Durán N, et al. Violacein synergistically increases 5-fluorouracil cytotoxicity, induces apoptosis and inhibits Akt-mediated signal transduction in human colorectal cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(3): 508-516.
- [25] Xiao Z, Wang X, Wang A. Periostin induces chemoresistance in colon cancer cells through activation of the PI3K/Akt/survivin pathway [J]. *Biotechnol Appl Bioch*, 2015, 62(3): 401-406.
- [26] 孙嫣. PI3Kp85 α 表达缺失对大肠癌细胞的抗生存作用及其信号机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [27] 张劲远, 张银旭, 张俊华. PI3K/Akt 信号通路对人大肠癌 het-8/FU 耐药细胞 P-GP 表达和耐药性的影响 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2013, 3(2): 169-172.
- [28] Semenza GL. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20(1): 51-56.
- [29] Ravizza R, Molteni R, Gariboldi MB, et al. Effect of HIF-1 modulation on the response of two- and three-dimensional cultures of human colon cancer cells to 5-fluorouracil [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(5): 890-898.
- [30] 赵长林, 袁俊波, 杨云琳, 等. PI3K 抑制剂与化疗联合对人结肠癌 HT-29 细胞生长抑制的观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(9): 671-674.
- [31] 赵勇, 章必成, 高建飞, 等. LY294002 增强 5-氟尿嘧啶对大肠癌细胞侵袭和转移的抑制作用 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2012, 33(6): 808-811.
- [32] Chen J, Shao R, Li L, et al. Effective inhibition of colon cancer cell growth with MgAl-layered double hydroxide (LDH) loaded 5-FU and PI3K/mTOR dual inhibitor BEZ-235 through apoptotic pathways [J]. *Int J Nanomed*, 2014, 9: 3403-3441.
- [33] Allen JE, Gallant JN, Dicker DT, et al. The akt inhibitor ic-4 synergizes with cetuximab in 5-fu-resistant colon cancer [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e59380.
- [34] Chen J, Katsifis A, Hu C, et al. Insulin decreases therapeutic efficacy in colon cancer cell line HT29 via the activation of the PI3K/Akt pathway [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 8(2): 119-125.
- [35] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer [J]. *Nature*, 2012, 487(7407): 330-337.

[收稿日期] 2015 - 03 - 10 [修回日期] 2015 - 10 - 22

[本文编辑] 党瑞山