

PI3K-AKT-mTOR 信号通路 影响肝细胞癌发生发展研究进展

黄月 奎翔 赵春梅 郭敏敏 何青晏 王燕*
昆明医科大学第二附属医院病理科, 云南 昆明 650000

摘要: 肝细胞癌 (HCC) 恶性程度高, 进展迅速, 预后差, 目前在全球及我国都处于高发地位。PI3K-AKT-mTOR 信号通路是细胞内最常见的信号传导途径, 也是人类癌症中最常见的活化途径。目前已发现多个因子通过 PI3K-AKT-mTOR 信号通路参与肝细胞癌的发生发展, 该通路的相关蛋白可能成为 HCC 治疗的潜在靶点。因此, 阐明 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的上游调控信号及调控网络, 将为临床诊断和治疗 HCC 提供新的方向和理论基础。

关键词: PI3K-AKT-mTOR 信号通路; 肝细胞癌 (HCC)

Advances in PI3K-AKT-mTOR Signaling Pathways Affecting the Development of Hepatocellular Carcinoma

Huang, Yue Kui, Xiang Zhao, Chunmei Guo, Minin He, Qingyan Wang, Yan*

The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650000, Chian

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) has a high degree of malignancy, rapid progression, and poor prognosis. Currently, it is at a high incidence in both the world and China. The PI3K-AKT mTOR signaling pathway is the most common intracellular signaling pathway and also the most common activation pathway in human cancer. At present, multiple factors have been found to be involved in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma through the PI3K-AKT mTOR signaling pathway, and the related proteins of this pathway may serve as potential targets for HCC treatment. Therefore, elucidating the upstream regulatory signals and regulatory networks of the PI3K-AKT mTOR signaling pathway will provide new directions and theoretical foundations for clinical diagnosis and treatment of HCC.

Keywords: PI3K-AKT-mTOR pathway; Hepatocellular carcinoma

DOI: 10.62639/sspis01.20240102

前言

国际癌症研究机构 (IARC) 最新统计数据显示, 2020 年全球肝细胞癌 (HCC) 新发病例 90.6 万例, 死亡 83 万例, 位居全球恶性肿瘤发病率的第六位。其中我国每年新发病例数约 41.0 万人, 占全球发病的 45.3%, 死亡病例数约 39.1 万人, 占 47.1%, 均居世界第一^[1]。在我国肝癌居恶性肿瘤发病率第五位, 病死率居肿瘤致死病因的第二位^[1]。HCC 恶性程度高, 进展迅速, 预后差, 死亡率接近于发病率, 患者 5 年生存率仅 12.1%^[2], 严重威胁着患者的生命和健康。且 HCC 起病隐匿, 早诊率低, 约 70% 的患者在初诊时已为中晚期^{[3][4]}。HCC 发病机制复杂、敏感致病基因缺乏导致 HCC 预后差。因此揭示 HCC 发病机制, 发掘新致病基因亟待解决。

一、PI3K-AKT-mTOR 信号通路简介

PI3K-AKT-mTOR 信号通路是细胞内最常见的信号传导途径, 在人类多种肿瘤中可见异常激活, 对肿瘤细胞的生长和增殖发挥核心作用^[5]。PI3K (一种胞内磷脂酰肌醇激酶) 可被多种上游调控因子 (EGFR、GPCRs、细胞因子受体, 整合蛋白等) 磷酸化激活, 激活后通过招募接头蛋白转变为 PIP3, 随后会促进 AKT (蛋白激酶 B) 的磷酸化激活, 进而启动下游基因的表达 (mTOR、GSK-3 等) 并磷酸化这些底物分子^[6]。AKT 介导的这些底物的磷酸化可影响细胞的各种生物学功能, 包括细胞生长、增殖、存活, 最终产生恶性肿瘤生物学效应^[7]。

有研究发现 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的过度激活可能与肿瘤的侵袭转移有关^[6]。在近 50% 的肝细胞癌病例中可见 PI3K-AKT-mTOR 信号通路过表达, 影响肿瘤细胞增殖、代谢、

(稿件编号: IS-24-2-1004)

作者简介: 黄月 (1991-04), 女, 彝族, 籍贯: 云南昆明, 硕士在读, 云南医药健康职业学院助教, 研究方向: 肝癌的发生发展相关机制。

通讯作者: 王燕 (1974-10), 女, 博士, 昆明医科大学第二附属医院病理科主任医师, 研究方向: 肝癌的发生发展相关机制、肾癌的发生发展相关机制。

基金项目: 2022 年云南省教育厅科学研究基金教师类项目 (面上项目): 《TKS4 影响肝细胞肝癌发生发展的分子机制研究 (基金号: 2022J0219)》。

昆明医科大学第二附属医院对外合作研究项目: (项目编号: 2022dwhz13)。

昆明医科大学第二附属医院“人才梯队建设”培养项目, (项目编号: RCTDXK-202301)。

分化、脂质代谢、自噬和上皮间质转化(EMT)^{[8][9]}^[10]。PI3K-AKT-mTOR 信号通路在 HCC 中具有广泛的功能, 因此, 阐明 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的上游调控信号及调控网络, 能够为临床诊断和治疗 HCC 提供新的方向和理论基础, 在未来在癌症治疗中可能具有广泛的应用前景^[11]。

二、多种因子通过激活 / 抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号通路促进 HCC 的发生发展

近年来国内外多项研究发现, 多种因子可通过 PI3K-AKT-mTOR 信号通路影响 HCC 的发生和发展。PI3K 磷酸化激活后可激活其下游的 AKT, mTOR 作为 AKT 下游的主要靶点之一, 可与下游多种丝 / 苏氨酸激酶结合, 调节相关转录基因和增殖蛋白的表达, 调控肿瘤细胞增殖和凋亡^[6]。

(一) NAP1L5 通过 MYH9 调节 PI3K-AKT-mTOR 信号通路抑制 HCC 的进展。

核小体组装蛋白 1 类 5 (NAP1L5) 是一种编码类似于核小体组装蛋白 1 (NAP1) 的蛋白质的蛋白质编码基因^[10]。研究发现 NAP1L5 在 HCC 中低表达, NAP1L5 的下调与较短的生存期和无病生存期有关, 其表达还与 HCC 肿瘤大小和复发有关, 为一种抑癌因子^[10]。

体外实验证实, NAP1L5 可抑制肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭和转移, 并诱导肝癌细胞凋亡。研究中发现 NAP1L5 的过表达降低了肝癌细胞中 AKT 和 MTOR 的磷酸化, 表明 PI3K-AKT-mTOR 信号传导受到抑制; 而 NAP1L5 敲低增强了 PI3K-AKT-mTOR 信号传导活性^[10]。

MYH9 基因可编码一种传统的非肌肉肌球蛋白, 参与细胞骨架重组、焦点接触形成和脂质收缩, 并调节细胞粘附和迁移^[12]。有研究证实 MYH9 促进 HCC 的发生和发展^{[13][14]}。NAP1L5 可捕获 MYH9, NAP1L5 的过表达导致肝癌细胞中 MYH9 表达降低, NAP1L5 敲低导致 MYH9 表达增加。细胞实验发现 MYH9 基因的下调削弱了 NAP1L5 的低表达促进的 AKT 和 mTOR 磷酸化, 并促进 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[10]。表明 NAP1L5 可能通过 MYH9 靶向抑制 PI3K/AKT/MTOR 信号传导和 HCC 的进展^[10]。

(二) 二甲双胍通过 PI3K-AKT-mTOR 通路抑制 HCC 细胞的更新和分化。

Lin Fen 等研究发现二甲双胍可以下调一些肿瘤起始细胞 (T-ICs) 相关基因的表达, 调控 T-IC 的自我更新、增殖和分化, 具有降低肿瘤体积和肝肿瘤起始细胞数量的功能。应用 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂可消除二甲双胍对 HCC 细胞的抑制作用; 而 PI3K-AKT-mTOR 激动剂则促进了二甲双胍对 HCC 细胞的抑制作用。证实二甲双胍可以通过 PI3K-AKT-mTOR 通路抑制 HCC 的更新和分化^[15]。

(三) Circ-IGF1R 可能通过激活 PI3K/AKT 途径在 HCC 中发挥促增殖和抗凋亡作用。

环状 RNA (circRNA) 是一类广泛且多样的内源性 RNA, 已被确定为各种癌症的关键调节因子。circ-IGF1R 在 HCC 中的高表达与肿瘤大小相关, 敲低 circ-IGF1R 可减弱细胞增殖并在体外诱导细胞凋亡和细胞周期停滞^[16]。

细胞凋亡的抑制或逃避是导致癌症发展的主要机制之一, 导致肿瘤细胞的扩张和增殖失调^[17]。在各种凋亡效应物中, Bcl-2 发挥抑制细胞凋亡作用, Bax 发挥促细胞凋亡作用。circ-IGF1R 通过激活 PI3K/AKT 途径, 降低 Bax/Bcl-2 的比例发挥抗凋亡作用^[18]。在 circ-IGF1R 敲低后, PI3K 的表达水平和磷酸化水平及 AKT 的表达在肝癌细胞中均显著降低^[16]。提示 PI3K/AKT 信号通路的激活参与了 circ-IGF1R 在 HCC 中的致癌作用。

(四) 脂肪酸受体 CD36 通过激活 Src/PI3K/AKT 轴依赖的有氧酵解促进 HCC 的进展。

分化簇 36 (CD36) 是一种在各种组织中表达的完整的跨膜糖蛋白, 参与长链脂肪酸的高亲和力摄取^[19]。很多证据表明, 脂质代谢途径的改变与 HCC 的发病机制有关^[20], 脂肪酸可通过 CD36 依赖性途径促进肿瘤增殖和迁移^[21]。

LuoXiaoqing 等研究发现 CD36 在人肝癌细胞组织中的表达高于癌旁。实验发现 CD36 过表达显著增加了 PI3K 和 AKT 的磷酸化, 可促进肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭和体内移植瘤的生长, 而 CD36 敲低则反之。用 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂预处理肝癌细胞, 也可阻断 CD36 的促瘤作用^[22]。

同时, CD36 过表达在肝癌细胞系中可诱导 mTOR 磷酸化, 而抑制 CD36 可阻止 mTOR 信号, 并且抑制 mTOR 可消除 CD36 介导的糖酵解和肿瘤形成。由此推测 mTOR 是 HCC 中 CD36 介导的糖酵解的一个新的下游靶点。有研究发现 CD36 与 Src 激酶发生物理相互作用, 可能导致 Src 活化^[23]。其机制可能是 CD36 通过 Src/PI3K/AKT 信号轴显著激活 mTOR 磷酸化, 导致糖酵解途径增强, 并最终促进 HCC 生长和转移^[20]。

(五) SOS1 通过 PI3K/AKT/mTOR 通路调节肝癌细胞上皮-间充质转化。

SOS1 是一种重要的肿瘤靶点。在大多数肝癌中呈高表达, 提示预后较差。在 HepG2 细胞中 SOS1 基因敲除显著降低了细胞的迁移和侵袭。在体内模型中, SOS1 基因敲除也减少了转移灶的数量。SOS1 基因敲除不仅抑制了 PI3K-AKT-mTOR 通路, 而且还抑制了 HepG2 细胞 EMT。因此推测 SOS1 可能通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路来诱导 EMT, 从而促进肝癌细胞的迁移、侵袭和转移^[24]。

(六) CD151 通过整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 对 PI3K 的信号传导, 诱导肝癌细胞上皮-间质转化。

四跨膜蛋白是一个具有 4 个跨膜结构域的独特蛋白质家族。CD151 是富含四跨肽的微结

构域的核心, 已被证明与许多整合素相关^[25]。实验发现CD151过表达与HCC预后不良有关, 整合素 $\alpha 6\beta 1$ 的过表达也与HCC预后不良相关, $\alpha 6\beta 1$ 与内源性CD151在肝癌细胞中形成复合体发挥作用^[25]。在高表达 $\alpha 6\beta 1$ 和CD151的细胞中, 层粘连蛋白-5诱导EMT促进细胞扩散; 而在仅高表达 $\alpha 6\beta 1$ 或CD151的细胞中则没有观察到这种作用。实验发现过表达 $\alpha 6\beta 1$ 和CD151的细胞可过度激活PI3K, 通过AKT和张力蛋白同源反馈通路诱导对层粘连蛋白-5的响应。体外实验证实, PI3K抑制剂和抗CD151或 $\alpha 6\beta 1$ 的抗体可逆转EMT^[25]。说明CD151和整合素 $\alpha 6\beta 1$ 结合后可能通过PI3K信号通路影响细胞的EMT。

(七) CXCR2/CXCL5轴通过激活PI3K/Akt/GSK-3 β /Snail信号参与肝癌细胞上皮-间充质转化。

CXCL5作为CXCR2配体之一, 与HCC中性粒细胞浸润和预后不良有关^[26]。Zhou ShaoLai等研究发现在临床肝癌组织中, 高水平的CXCR2与HCC的进展和不良预后相关。高表达CXCR2和CXCL5的HCC患者PI3K/Akt/GSK-3 β /Snail信号通路处于激活状态并表现为EMT活跃, 低表达CXCR2和CXCL5的患者PI3K/Akt/GSK-3 β /Snail信号通路失活并降低EMT表型。因此推测CXCR2/CXCL5可能通过激活PI3K/Akt/GSK-3 β /Snail信号通路诱导EMT转化, 共同促进细胞迁徙^[27]。

(八) MST4通过PI3K/AKT/Snail1轴负性调节肝癌细胞的EMT和侵袭转移。

Dian M J等研究发现哺乳动物STE20类蛋白激酶4(MST4)的低表达与HCC的进展高度相关, 可作为临床III-IV期肝细胞癌患者预后的生物标志物^[28]。临床肝细胞癌组织中MST4与p-AKT、Snail1、Ki67呈负相关, 与E-钙粘素呈正相关。实验发现MST4失活可诱导肝癌细胞EMT, 促进其肝内转移和体外迁移和侵袭; 而MST4过表达则表现出相反的表型^[28]。这些研究证实, MST4可能通过PI3K/AKT信号通路调节关键EMT转录因子Snail1的表达和核转位, 从而诱导肝癌细胞的EMT表型, 增强其侵袭和转移潜能^[28]。

(九) PI3K-AKT-mTOR信号通路也可通过调节各种因子影响HCC的发生发展。

研究发现, PI3K和AKT的激活导致转录因子环磷酸腺苷(CAMP)反应元件结合蛋白(CREB)在Ser133上的磷酸化, 导致CREB二聚化和活化, 从而调节细胞增殖、凋亡、血管生成、转移和代谢^[29]。Foxo1是促进肝细胞癌发生和发展的主要FOXO蛋白^[30]。FOXO1通常抑制EMT诱导的转录因子和转化生长因子- β 的表达, 在肝细胞癌中, AKT的激活抑制了FOXO1的转录活性, 导致上皮-间质转化并促进肝细胞癌细胞的迁移和侵袭^[31]。PI3K-AKT-mTOR信号通路可通过调节转录因子固

醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)来促进脂质合成和支持细胞生长、增殖和肿瘤发生^[32]。PI3K-Akt-mTOR信号通路在正常生理条件下, 当mTORC1被激活时, 通过激活TG1人类同源物UNC-51样自噬激活蛋白1(ULK1)和UNC-51类自噬激活蛋白2(ULK2)来抑制自噬^{[33][34]}。PI3K-AKT-mTOR通路可导致活性氧(ROS)的产生增加, 除了促进合成代谢和细胞增殖外, PI3K-AKT途径还调节ROS水平的多种代谢过程, 证明了PI3K-AKT途径参与了癌症中的抗氧化作用^[35]。

三、展望

目前研究发现NAP1L5、二甲双胍、Circ-IGF1R、CD36、SOS1、CXCR2、MST4等多种因子可通过PI3K-AKT-mTOR通路影响细胞的EMT, 调控T-IC的自我更新、增殖和分化, 影响细胞凋亡, 调控脂肪分化、脂质的稳态, 增强糖酵解途径、调控ROS的产生等形式影响HCC的发生和发展。种种证据表明, PI3K-AKT-mTOR信号通路的激活参与了HCC的进展。肝细胞癌中PI3K-AKT-mTOR通路广泛激活的机制尚未完全清楚, 但抑制PI3K-AKT-mTOR可以防止异常细胞增殖、细胞代谢和肿瘤血管生成^[36], 可作为治疗干预的主要候选。因此探寻更多与PI3K-AKT-mTOR信号通路相互作用的因子, 进而分析HCC侵袭和转移的分子机制, 值得我们进一步探究。

参考文献:

- [1] Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020. IARC. 2020.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [3] Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, Ji JS, Zou X, Xia C, Sun K, Yang Z, Li H, Wang N, Han R, Liu S, Li H, Mu H, He Y, Xu Y, Fu Z, Zhou Y, Jiang J, Yang Y, Chen J, Wei K, Fan D, Wang J, Fu F, Zhao D, Song G, Chen J, Jiang C, Zhou X, Gu X, Jin F, Li Q, Li Y, Wu T, Yan C, Dong J, Hua Z, Baade P, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [4] Singal AG, Yopp A, S Skinner C, Packer M, Lee WM, Tiro JA. Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: a systematic review. *Gen Intern Med*, 2012, 27(7):861-7.
- [5] S M L, Petar S, H C M, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*, 2014, 505(7484):495-501.
- [6] 徐聪聪, 陈浩. PI3K/Akt/mTOR信号通路在皮肤鳞状细胞癌中的研究进展. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(3):4.
- [7] Fruman DA et al. The PI3K pathway in human disease. *Cell*, 2017, 170, 605 - 635.

- [8] Camillo,Porta,Chiara, et al.Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer[J].Frontiers in Oncology, 2014, 4(4):64.
- [9] Matter MS, Decaens T, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Targeting the mTOR pathway in hepatocellular carcinoma: current state and future trends. J Hepatol, 2014, 60:855 - 65.
- [10]Rui Z ,Yuzhen G ,Yongjun G , et al. NAP1L5 targeting combined with MYH9 Inhibit HCC progression through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. Aging, 2022, 14
- [11]Manning BD, Toker A.AKT/PKB Signaling: Navigating the Network.Cell, 2017,169:381 - 405.
- [12]Vicente-Manzanares M, Ma X, Adelstein RS, Horwitz AR. Non-muscle myosin II takes centre stage in cell adhesion and migration. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009,10:778 - 90.
- [13]Lin X, Li AM, Li YH, Luo RC, Zou YJ, Liu YY, Liu C, Xie YY, Zuo S, Liu Z, Liu Z, Fang WY. Silencing MYH9 blocks HBx-induced GSK3 β ubiquitination and degradation to inhibit tumor stemness in hepatocellular carcinoma. Signal Transduct Target Ther, 2020,5:13.
- [14]Lin X, Yu GF, Zuo S, Luo RC, Fang WY. Low MYH9 expression predicts a good prognosis for hepatocellular carcinoma. Int J Clin Exp Pathol, 2018,11:2784 - 91.
- [15]Fen Lin, Wei Yan, Gang Song, Wen Ting, Tianhui Hu, Guoyang Wu. Metformin targets liver tumor-initiating cells through the PI3K-AKT-m TOR survival pathway[J]. Chinese Science Bulletin, 2014,5928:675-88.
- [16]Fu HangWei , Lin Xia , Zhu YuanXin , Lan Xiang , Kuang Yi , Wang YuZhou , Ke ZhiGang , Yuan Tao , Chen Ping.Circ-IGF1R has pro-proliferative and anti-apoptotic effects in HCC by activating the PI3K/AKT pathway.GENE, 2019,716:144031
- [17]Zhang, J., Zhi, X., Shi, S., Tao, R., Chen, P., Sun, S., Bian, L., Xu, Z., Ma, L. SPOCK1 is up-regulated and promotes tumor growth via the PI3K/AKT signaling pathway in colorectal cancer. Biochem. Biophys. Res. Commun, 2017,482:870 - 876.
- [18]Thomas, S., Quinn, B.A., Das, S.K., Dash, R., Emdad, L., Dasgupta, S., Wang, X.Y., Dent, P.,Reed, J.C., Pellecchia, M., Sarkar, D., Fisher, P.B., Targeting the Bcl-2 family for cancer therapy. Expert Opin. Ther. Targets, 2013,17:61 - 75.
- [19]Pepino Y M ,Kuda O ,Samovski D , et al. Structure-Function of CD36 and Importance of Fatty Acid Signal Transduction in Fat Metabolism. Annual Review of Nutrition, 2014, 34 (1): 281-303.
- [20]Serena M D ,Andrea R ,Giorgia M , et al. Aberrant Metabolism in Hepatocellular Carcinoma Provides Diagnostic and Therapeutic Opportunities. Oxidative medicine and cellular longevity, 2018, 2018:7512159.
- [21]Nergiz-Unal, R. et al. Basi hepatic cholesterol synthesis and lipoprotein levels impaired by dietary fructose and saturated fatty acids in mice: insight on PCSK9 and CD36. Nutrition, 2020,79-80 110954 - 110962.
- [22]Xiaoqing L ,Enze Z ,Li W , et al.The fatty acid receptor CD36 promotes HCC progression through activating Src/PI3K/AKT axis-dependent aerobic glycolysis. Cell Death Disease, 2021,12(4):328-328.
- [23]Yang P ,Su C ,Luo X , et al.Dietary oleic acid-induced CD36 promotes cervical cancer cell growth and metastasis via up-regulation Src/ERK pathway. Cancer Letters, 2018,438:76-85.
- [24]Yonghe L ,Yaolin Y ,Yi H , et al.SOS1 regulates HCC cell epithelial-mesenchymal transition via the PI3K/AKT/mTOR pathway.Biochemical and Biophysical Research Communications, 2022,637:161-169.
- [25]Ai - Wu Ke,Guo - Ming Shi, Zhou J ,et al.CD151 Amplifies Signaling by Integrin $\alpha 6\beta 1$ to PI3K and Induces the Epithelial-Mesenchymal Transition in HCC Cells.Gastroenterology, 2011, 140(5):1629-1641.e15.
- [26]Shao-Lai Z ,Zhi D ,Zheng-Jun Z , et al. Overexpression of CXCL5 mediates neutrophil infiltration and indicates poor prognosis for hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md.), 2012, 56 (6): 2242-54.
- [27]Zhou S L , Zhou Z J , Hu Z Q ,et al.CXCR2/CXCL5 axis contributes to epithelial-mesenchymal transition of HCC cells through activating PI3K/Akt/GSK-3 β /Snail signaling.Cancer Letters, 2015, 358(2):124-135.
- [28]Dian M J ,Li J , Zhang X L ,et al.MST4 negatively regulates the EMT, invasion and metastasis of HCC cells by inactivating PI3K/AKT/Snail axis.Journal of Cancer, 2021, 12(15):4463-4477.
- [29]Sapio L , Salzillo A , Ragone A ,et al.Targeting CREB in Cancer Therapy: A Key Candidate or One of Many? An Update.Cancers, 2020, 12(11):3166.
- [30]Shaojie Y ,Liwei P ,Wanlin D , et al. Role of Forkhead Box O Proteins in Hepatocellular Carcinoma Biology and Progression (Review). Frontiers in Oncology, 2021,11 667730-667730.
- [31]Tianxiu D ,Yu Z ,Yaodong C , et al. FOXO1 inhibits the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by reversing ZEB2-induced epithelial-mesenchymal transition. [J]. Oncotarget, 2017, 8 (1): 1703-1713.
- [32]D J H ,L J G ,S M B . SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. The Journal of Clinical Investigation, 2002,109(9):1125-1131.
- [33]Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. Nat Cell Biol, 2011; 13:132 - 41.
- [34]Alers S, Löffler AS, Wesselborg S, Stork B. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy:cross talk, shortcuts, and feedbacks. Mol Cell Biol, 2012; 32:2 - 11.
- [35]Kui X, Wang Y, Zhang C, Li H, Li Q, Ke Y, Wang L. Prognostic value of SH3PXD2B (Tks4) in human hepatocellular carcinoma: a combined multi-omics andexperimental study. BMC Med Genomics, 2021,14(1):115.
- [36]Wang J, Zhou Y, Li D, Sun X, Deng Y, Zhao Q. TSPAN31 is a critical regulator on transduction of survival and apoptotic signals in hepatocellular carcinoma cells.FEBS Lett, 2017, 591:2905 - 18.