

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2017.05.004

· 基础研究 ·

# 自噬相关蛋白PTEN、MAP1LC3在舌癌中的表达与意义

王亚楠<sup>1</sup>, 刘浩<sup>2</sup>, 张军<sup>2</sup>

1. 天津医科大学, 天津(300000); 2. 天津市口腔医院颌口腔面外科, 天津(300000)

**【摘要】** 目的 探讨自噬相关蛋白第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)、微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3)在舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)、癌前病变及癌旁组织中的表达及相关性, 探讨其与TSCC发生、发展及转移的关系。**方法** 采用免疫组化SP法检测46例TSCC手术标本及13例癌前病变、13例癌旁组织标本中PTEN、MAP1LC3的蛋白表达, 分析其与临床病理特征间的关系。**结果** PTEN( $\chi^2 = 9.905, P = 0.007$ )、MAP1LC3( $\chi^2 = 9.577, P = 0.008$ )在TSCC组织、癌前病变、癌旁组织中的蛋白表达差异有统计学意义。在TSCC中, PTEN蛋白的阳性表达率(34.78%)明显低于癌旁组织(69.23%,  $\chi^2 = 4.926, P = 0.026$ )及癌前病变组织(76.92%,  $\chi^2 = 7.302, P = 0.007$ ); MAP1LC3蛋白的阳性表达率(28.26%)明显低于癌旁组织(61.53%,  $\chi^2 = 4.896, P = 0.027$ )及癌前病变组织(69.23%,  $\chi^2 = 7.275, P = 0.007$ ), 差异均有统计学意义。PTEN与MAP1LC3蛋白表达与患者年龄、性别、吸烟、饮酒、细胞分化无关( $P > 0.05$ )。颈淋巴结从无转移到转移以及临床分期越晚, PTEN蛋白及MAP1LC3蛋白的阳性表达率降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PTEN和MAP1LC3两种蛋白在复发组中阳性表达率皆较低, 复发组与非复发组PTEN的蛋白表达差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.269, P = 0.039$ ), 而复发组与非复发组MAP1LC3的蛋白表达差异尚无统计学意义( $\chi^2 = 0.343, P = 0.453$ )。PTEN与MAP1LC3蛋白阳性表达呈正相关。**结论** 自噬相关蛋白PTEN与MAP1LC3的低表达与TSCC的临床病理特征相关, 对TSCC的诊断与预后有一定参考价值。

**【关键词】** 舌鳞状细胞癌; 自噬; PTEN; MAP1LC3; 预后

**【中图分类号】** R739.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)05-0294-06

**【引用著录格式】** 王亚楠, 刘浩, 张军. 自噬相关蛋白PTEN、MAP1LC3在舌癌中的表达与意义[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(5): 294-299.

**Expression of autophagy-related proteins PTEN and MAP1LC3 in tongue squamous cell carcinoma** WANG

Ya-nan<sup>1</sup>, LIU Hao<sup>2</sup>, ZHANG Jun<sup>2</sup>. 1. Tianjin Medical University, Tianjin 300000, China; 2. Oral and Maxillofacial Surgery of Tianjin Stomatological Hospital of NanKai University, Tianjin 300000, China

Corresponding author: LIU Hao, Email: kqlh2013@163.com, Tel: 0086-22-59080668

**【Abstract】 Objective** This study aims to evaluate the expression of autophagy-related protein cancer phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten (PTEN) and microtubule-associated protein 1 light chain 3 (MAP1LC3) and investigate its significance in tongue squamous cell carcinoma (TSCC). **Methods** About 46 TSCC samples, 13 cases of precancerous lesion and 13 cases of adjacent tissues were enrolled. Immunohistochemistry were performed to examine the expression of PTEN, MAP1LC3. Statistical analyses were carried out to assess the associations among clinic pathologic parameters. **Results** The positive expression rate of PTEN (34.78%) in TSCC was significantly lower than that in adjacent tissues (69.23%,  $\chi^2 = 4.926, P = 0.026$ ) and precancerous lesions (76.92%,  $\chi^2 = 7.302, P = 0.007$ ). The positive expression rate of MAP1LC3 (28.26%) in TSCC was significantly lower than that of adjacent tissues (61.53%,

**【收稿日期】** 2016-11-13; **【修回日期】** 2016-12-23

**【基金项目】** 天津市卫计委科技基金项目(2013KZ053)

**【作者简介】** 王亚楠, 医师, 硕士, Email: yananwang2014@163.com

**【通讯作者】** 刘浩, 主任医师, 博士, Email: kqlh2013@163.com

$\chi^2 = 4.896, P = 0.027$ ) and precancerous lesions (69.23%,  $\chi^2 = 7.275, P = 0.007$ ), the difference was statistically significant. The expression of PTEN and MAP1LC3 was not correlated with age, sex, smoking, alcohol consumption and cell differentiation ( $P > 0.05$ ). There was a significant difference in the expression of PTEN and MAP1LC3 in subgroup with different clinical stage and in subgroup with or without lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). There is a significant difference in the tumor recurrence between PTEN protein expression positive subgroup and PTEN protein expression negative subgroup ( $\chi^2 = 4.629, P = 0.039$ ), and there was no significant difference in the tumor recurrence between MAP1LC3 protein expression positive subgroup and MAP1LC3 protein expression negative subgroup ( $\chi^2 = 0.343, P = 0.453$ ). There was a positive correlation between PTEN and MAP1LC3. **Conclusion** The expression of PTEN and MAP1LC3 suggested that autophagy associated proteins play a pivotal role in the progression, diagnosis and prognosis of TSCC. Down-regulation of PTEN and MAP1LC3 was observed in TSCC.

**【Key words】** Tongue squamous cell carcinoma; Autophagy; PTEN; MAP1LC3; Prognosis

舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)是最常见的口腔恶性肿瘤之一,其颈部淋巴结转移发生较早,转移率高。临床通常采用以手术治疗为主辅以放疗、化疗的综合治疗,其5年生存率在50%左右<sup>[1]</sup>。为寻找新的治疗可能,提高患者生存率,自噬(autophagy)在肿瘤发生、发展过程中的“双刃剑”作用受到重视。自噬是真核细胞中一种高度保守的细胞生物学行为,是细胞的自体吞噬、消化的过程,为细胞提供营养物质和能量,维持细胞的代谢平衡,缓解应激压力<sup>[2]</sup>。自噬在细胞基础水平可能有助于细胞存活,但过度自噬的活化可能通过细胞的自降解导致细胞死亡。自噬潮(autophagic flux)是指通过微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3)在不同条件下的浓度变化来描述自噬活性<sup>[3]</sup>, MAP1LC3的表达和MAP1LC3-I至MAP1LC3-II的转化程度为自噬水平的重要标志<sup>[4]</sup>。目前,自噬相关通路以磷脂酰肌醇-3-激酶(Phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)信号通路研究较为热门,人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)可通过负调控PI3K,诱导细胞发生自噬,为细胞自噬的正调控因子<sup>[5]</sup>。本研究利用免疫组化技术,检测PTEN、MAP1LC3蛋白在TSCC中的表达,探讨二者与TSCC的相关性。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂与仪器

鼠抗人PTEN单克隆抗体和兔抗人MAP1LC3多克隆抗体(Abcam公司,英国);PV-9001超敏型两步法试剂盒;复合消化酶、抗原修复液、抗体稀

释液;3,3-二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司);pH值为7.0、0.01 mol/L磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)。

### 1.2 标本与切片制备

标本均取自2011年1月—2014年12月天津市口腔医院颌面外科病房手术患者的石蜡标本, TSCC 46例;术后病理发生颈淋巴结转移的17例,未发生颈淋巴结转移的29例,随访至2015年12月,未发生颈淋巴结转移的29例患者中,7例出现复发或继发颈淋巴结转移。对照组癌旁组织13例,均取自口腔癌组织1.5 cm以内的组织,癌前病变13例,为舌白斑伴上皮异常增生。所有患者均知情同意,所有病例均未经过任何化疗和放疗。

46例TSCC患者中男性30例,女性16例,年龄24~77岁,中位年龄60岁,平均57.5岁;其中高分化25例,中低分化21例。将蜡块标本连续切片3张,每张切片厚5  $\mu\text{m}$ ,1张进行HE染色,2张进行免疫组织化学染色。

### 1.3 免疫组织化学染色

组织切片经二甲苯脱蜡、乙醇脱水,保持湿润,水浴中煮沸15 min行抗原热修复, PBS冲洗,滴加 $\text{H}_2\text{O}_2$ 封闭10 min,去除过氧化物酶活性, PBS冲洗,滴加适当稀释的一抗(MAP1LC3:1:200, PTEN为工作液),37  $^\circ\text{C}$ 孵育90 min。

PBS冲洗,滴加二抗,37  $^\circ\text{C}$ 孵育30 min, PBS冲洗(上述PBS冲洗都是用0.01 mol/L PBS缓冲液振荡3次,每次2 min),显色剂显色,流水冲洗,苏木精复染,脱水,封片。

### 1.4 免疫组织化学结果判定

判定方法采用半定量评分,以胞膜或胞质内

出现黄色至棕黄色颗粒为阳性。

评价标准:A为染色强度,用0、1、2、3分别代表不染色、淡黄色、黄色、棕黄色;在400倍高倍镜下任意计数5个视野,观察阳性细胞的染色强度;B为阳性细胞的比例评分,阳性染色细胞数<1%计0分,1%≤阳性细胞数<11%计1分,11%≤阳性细胞数<50%计2分,阳性细胞数≥50%时计3分。最后评分为:I=A×B,0~3分为阴性,I≥4分为阳性<sup>[6]</sup>。

所有结果由两名病理医生在没有临床信息的情况下进行独立评估。如结果有差异,协商后统一结果。

### 1.5 统计学方法

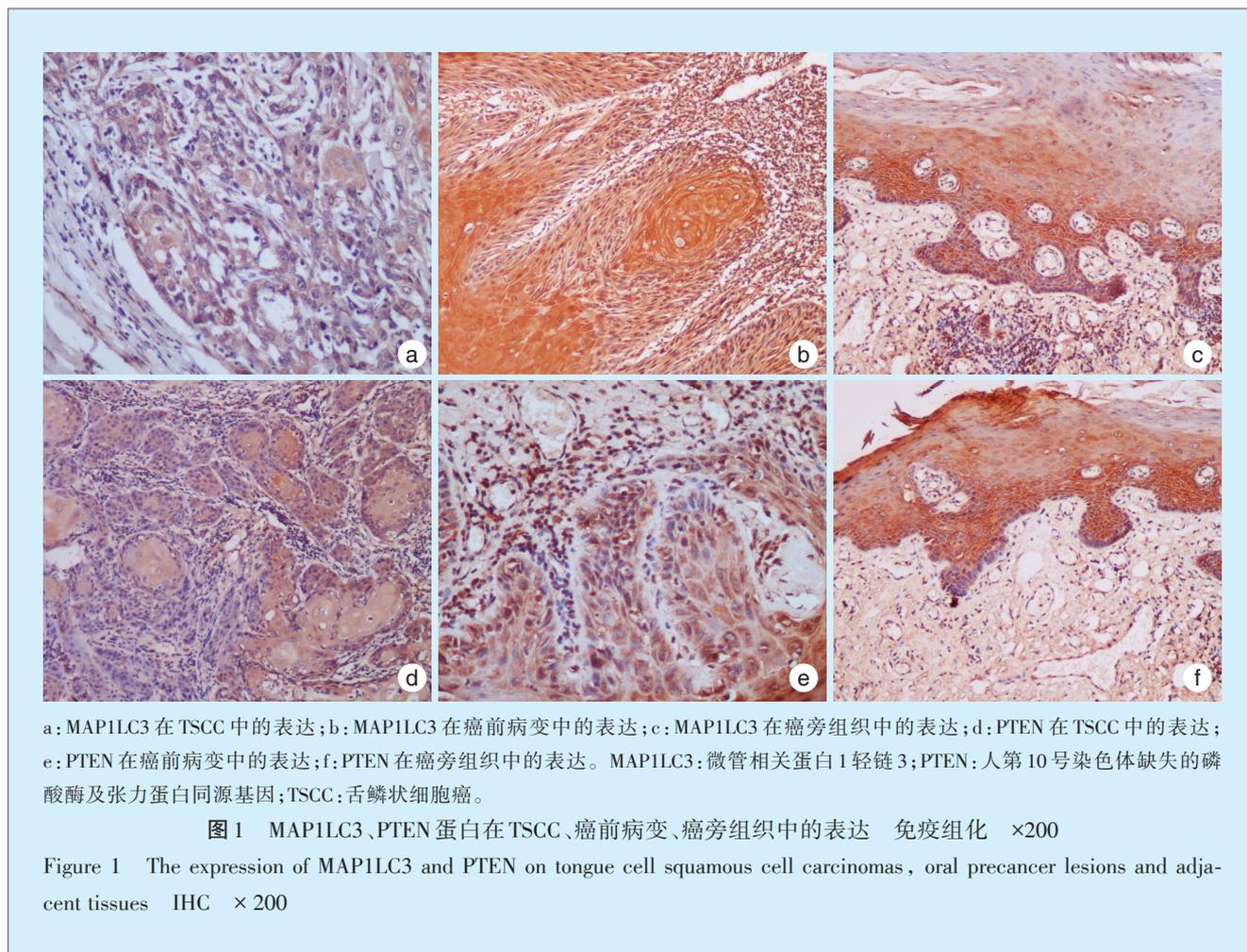
应用SPSS 21.0软件包进行数据分析,计数资料的比较采用卡方检验,通过Fisher检验校正,相

关性分析采用Spearman等级相关分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PTEN蛋白和MAP1LC3蛋白免疫组化检测结果及阳性率表达

PTEN蛋白及MAP1LC3蛋白阳性表现为胞膜或胞质中出现黄色或棕黄色颗粒(图1)。PTEN蛋白在TSCC中的阳性表达率明显低于其在癌旁组织( $\chi^2 = 4.926, P = 0.026$ )及癌前病变( $\chi^2 = 7.302, P = 0.007$ )中的阳性表达率;MAP1LC3蛋白在TSCC中的阳性表达率低于蛋白癌前病变( $\chi^2 = 7.275, P = 0.007$ )及癌旁组织( $\chi^2 = 4.896, P = 0.027$ )中的阳性表达率。两者间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。



### 2.2 PTEN蛋白、MAP1LC3蛋白的表达与TSCC临床病理特征的关系

PTEN蛋白、MAP1LC3蛋白的表达与患者的年龄、性别、吸烟、饮酒、组织学类型均无明显相

关性( $P > 0.05$ );随着颈淋巴结从无转移到转移以及临床分期越晚,PTEN蛋白及MAP1LC3的阳性表达率降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

表1 PTEN蛋白和MAP1LC3蛋白在癌组织与癌旁组织中的表达

Table 1 The expression of PTEN and MAP1LC3 on tongue cell squamous cell carcinomas, oral precancer lesions *n*

检测部位	例数	PTEN表达			MAP1LC3表达		
		阳性	阴性	阳性率(%)	阳性	阴性	阳性率(%)
舌癌组织	46	16	30	34.78	13	33	28.26
癌旁组织	13	9	4	69.23	8	5	61.53
癌前病变	13	10	3	76.92	9	4	69.23
合计	72	35	37		30	42	
$\chi^2$ 值		9.905			9.577		
$P_1$ 值		0.007			0.008		
$\chi^2$ 值		4.926			4.896		
$P_2$ 值		0.026			0.027		
$\chi^2$ 值		7.302			7.275		
$P_3$ 值		0.007			0.007		

注  $\chi^2$ 值和 $P_1$ 值为3组的整体比较;  $\chi^2$ 值和 $P_2$ 值为舌癌组织和癌旁组织比较;  $\chi^2$ 值和 $P_3$ 值为舌癌组织和癌前病变比较。PTEN:人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因; MAP1LC3:微管相关蛋白1轻链3。

表2 PTEN蛋白、MAP1LC3蛋白的表达与TSCC临床病理因素的关系

Table 2 Association of PTEN and MAP1LC3 expression with clinical pathologic variables in tongue squamous cell carcinoma *n*

临床病理特征	例数	PTEN蛋白表达				MAP1LC3蛋白表达			
		阳性	阴性	$\chi^2$ 值	$P$ 值	阳性	阴性	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别									
男	30	13	17	2.780	0.095	8	22	0.108	0.742
女	16	3	13			5	11		
年龄									
≤60	26	8	18	0.425	0.515	5	21	2.405	0.121
>60	20	8	12			8	12		
吸烟									
是	25	8	17	0.187	0.665	7	18	0.002	0.966
否	21	8	13			6	15		
饮酒									
是	18	7	11	0.220	0.639	6	12		
否	28	9	19			7	21	0.375	0.540
临床分期									
I期	10	7	3	10.645	0.010 <sup>1)</sup>	5	5		
II期	13	6	7			5	8	5.788	0.122
III期	11	2	9			1	10		
IV期	12	1	11			2	10		
临床分期									
I+II期	23	13	10	9.583	0.005 <sup>1)</sup>	10	13	5.254	0.022 <sup>1)</sup>
III+IV期	23	3	20			3	20		
病理分级									
高分化	25	13	12	3.450	0.063	8	17	0.985	0.326
中/低分化	21	3	18			5	16		
淋巴结转移									
有	17	2	15	7.362	0.025 <sup>1)</sup>	1	16	5.024	0.041 <sup>1)</sup>
无	29	14	15			12	17		

注 <sup>1)</sup>为 $P < 0.05$ ; PTEN:人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因; MAP1LC3:微管相关蛋白1轻链3; TSCC:舌鳞状细胞癌。

### 2.3 TSCC复发与PTEN蛋白与MAP1LC3蛋白表达的相关性

PTEN和MAP1LC3两种蛋白在复发组中阳性表达率皆较低,复发组与非复发组PTEN的蛋白表达差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.269, P = 0.039$ ),而复发组与非复发组MAP1LC3的蛋白表达差异尚无统

计学意义( $\chi^2 = 0.343, P = 0.453$ )。

### 2.4 PTEN蛋白和MAP1LC3蛋白在TSCC中表达的相关性

Spearman等级相关分析显示,PTEN蛋白和MAP1LC3蛋白在TSCC中的表达在双侧置信度为95%时呈正相关( $r = 0.353, P < 0.001$ )(表4)。

表3 TSCC复发与PTEN与MAP1LC3蛋白表达的关系

Table 3 Relationship between tumor recurrence and PTEN and MAP1LC3 expression

复发	例数	PTEN 蛋白表达				MAP1LC3 蛋白表达			
		阳性	阴性	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	阳性	阴性	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
有	7	1	6	4.269	0.039	2	5	0.343	0.453
无	22	13	9			9	13		

注 PTEN: 人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因; MAP1LC3: 微管相关蛋白1轻链3; TSCC: 舌鳞状细胞癌。

表4 TSCC组织中PTEN与MAP1LC3的蛋白表达相关性

Table 4 Correlation between PTEN and MAP1LC3

		in TSCC		<i>n</i>	
PTEN 蛋白	MAP1LC3 蛋白	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值		
	阳性	0.353	0.01		
阳性	11				
阴性	2				

注 TSCC: 舌鳞状细胞癌; PTEN: 人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因; MAP1LC3: 微管相关蛋白1轻链3。

### 3 讨论

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)为口腔的常见恶性肿瘤,约占口腔恶性肿瘤的90%,多发生于40~60岁的成人,男性多于女性。TSCC是最常见的口腔癌之一,颈淋巴结转移长期以来是头颈鳞状细胞癌患者预后最重要的决定因素。TSCC患者同期行颈淋巴结清扫术,约有40%的患者发生颈淋巴结转移,然而14%~48%的患者最终出现延迟颈部转移(delayed neck metastasis, DNM),并伴随着血管外的播散和多部位侵犯。出现DNM的患者生存率较没有出现DNM的患者低。尽管在cN0期时对淋巴结转移进行早期预测非常重要,但仍然没有任何影像学诊断技术能够准确识别微小转移<sup>[7]</sup>。因此,在分子病理学时代,结合肿瘤相关分子对TSCC进行临床病理研究及转移潜势预测,研究TSCC的肿瘤分子学改变,有可能为其预后判断和分子靶向治疗提供新的思路。

目前有研究表明<sup>[8]</sup>自噬在肿瘤发生发展过程中发生改变,自噬缺陷可以导致口腔鳞状细胞癌的恶化,并与预后密切相关。已被研究的自噬相关基因及蛋白包括Beclin-1、自噬相关蛋白9A(Autophagy-related protein 9A, ATG9A)、P62<sup>[9-11]</sup>等,自噬相关信号通路则以磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶-雷帕霉素靶蛋白信号通路(phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR)<sup>[12]</sup>信号通路较

为深入。

本研究选取的MAP1LC3是目前已知的自噬标志分子,参与泛素样蛋白的修饰,并定位于前自噬泡和自噬泡的膜表面<sup>[13]</sup>;PTEN蛋白在肿瘤细胞中常发生突变或缺失,PTEN的突变或缺失可引起蛋白激酶B(Serine/threonine protein kinase B, AKT)的激活,AKT能够通过磷酸化结节性硬化症复合物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)激活mTORC1的结合蛋白PRAS40(proline-rich-akt substrate),使其与mTORC1解离从而激活mTORC1<sup>[14]</sup>,而mTORC1的激活能促进哺乳动物自噬相关蛋白13与ULK的结合,并通过磷酸化ULK1复合体来抑制自噬体的形成,从而抑制自噬活性<sup>[15]</sup>。

本研究针对TSCC,将以往研究的口腔癌的范围再次缩小,排除不同部位对结果可能造成的影响,并选取13例癌旁组织及13例癌前病变组织加以对照,使对照组数目保持一致,其中13例癌旁组织取自未发生淋巴结转移及未出现复发及无继发转移的患者,将PTEN和MAP1LC3联合检测,为进一步揭示PI3K信号通路提供一定的依据。

本研究结果显示,在46例舌癌标本中,PTEN和MAP1LC3的表达在舌癌组织中较癌旁组织均明显降低,与年龄、性别、吸烟、饮酒、组织学类型等临床因素无关。提示在肿瘤恶化过程中,可能由于抑癌基因PTEN失活,使PTEN在癌组织中表达明显降低,且调节细胞自噬活性降低。无论是在口腔癌还是其他恶性肿瘤中<sup>[16-18]</sup>,结论均与本研究相似,提示自噬基因能抑制舌癌肿瘤细胞的生长,抑制肿瘤细胞的恶性增殖,降低致瘤活性。

本研究中,PTEN和MAP1LC3的表达在不同的病理分级标本中表达差异无统计学意义,不同文献则有不同报道<sup>[19]</sup>,具体原因可能与病理分级、PTEN、MAP1LC3的结果判定均有一定主观因素相关。

本研究中PTEN的低表达与肿瘤复发有关,而MAP1LC3的低表达与肿瘤复发无关可能因PTEN本身为抑癌基因所致。相关Meta分析显示,PTEN的表达缺失可导致细胞恶性增殖<sup>[20]</sup>,PTEN在原发性前列腺癌中的研究结果<sup>[21]</sup>显示PTEN肿瘤抑制基因的丧失与根治性前列腺切除术后前列腺癌复发的时间相关,PTEN丧失与较短的无复发生存期相关,与本研究PTEN与肿瘤复发有关的结果相似。关于MAP1LC3与肿瘤复发的相关性需要进一步进行探讨。

此外,本研究中PTEN与MAP1LC3的低表达呈正相关,提示自噬可能与抑癌基因失活相关,抑制自噬可能改变抑癌基因的表达水平。关于本研究中的所有病例仍需继续临床随访,以此进一步探究其与生存时间的关系。

综上所述,自噬相关基因PTEN和MAP1LC3蛋白表达与TSCC的发生、发展有关,自噬相关蛋白在TSCC中表达下调,由此推测,自噬可抑制肿瘤细胞的恶性增殖,降低致瘤活性,并能诱导凋亡的发生。目前,对于自噬究竟是阻碍肿瘤发生的屏障还是肿瘤的适应性应答尚有争议,PTEN涉及信号通路在治疗中的作用还有待研究<sup>[22-23]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview[J]. *Oral Oncology*, 2009, 45(4): 301-308.
- [2] Lozy F, Karantza V. Autophagy and cancer cell metabolism//Semin-arsin cell developmental biology[J]. Academic Press, 2012, 23(4): 395-401.
- [3] 史善伟, 李一. 自噬及其与肿瘤生长、侵袭、治疗的关系[J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(1): 98-103.
- [4] Wild P, McEwan DG, Dikic I. The LC3 interactome at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(1): 3-9.
- [5] 邢雪, 卢树静. 细胞自噬及其与口腔鳞状细胞癌间的相关性[J]. *国际口腔医学杂志*, 2013, 40(2): 253-256.
- [6] Tang JY, Hsi E, Huang YC, et al. High LC3 expression correlates with poor survival in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *Human Pathology*, 2013, 44(11): 2558-2562.
- [7] 王安训. 舌鳞状细胞癌侵袭和转移的研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2016, 24(5): 261-266.
- [8] Liu JL, Chen FF, Lung J, et al. Prognostic significance of p62/SQSTM1 subcellular localization and LC3B in oral squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(5): 944-954.
- [9] 蒋玉娥, 胡泽东, 钟兆铭, 等. Beclin-1 在舌鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. *Modern Oncology*, 2016, 24(5): 720-723.
- [10] Tang JY, Hsi E, Huang YC, et al. ATG9A overexpression is associated with disease recurrence and poor survival in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *Vir Chows Archiv*, 2013, 463(6): 737-742.
- [11] Kuo WL, Sharifi MN, Lingen MW, et al. P62/SQSTM1 accumulation in squamous cell carcinoma of head and neck predicts sensitivity to phosphatidylinositol 3-kinase pathway inhibitors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90171.
- [12] Simpson DR, Mell LK, Cohen EEW. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oral Oncology*, 2015, 51(4): 291-298.
- [13] Sun XJ, Li XQ, Wang XL, et al. Sevoflurane inhibits nuclear factor- $\kappa$ B activation in lipopolysaccharide-induced acute inflammatory lung injury via Toll-like receptor 4 signaling[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122752.
- [14] Neufeld TP. TOR-dependent control of autophagy: biting the hand that feeds[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 157-168.
- [15] Chan EY. mTORC1 phosphorylates the ULK1-mAtg13-FIP200 autophagy regulatory complex[J]. *Sci Signal*, 2009, 2 (84): 51 .
- [16] 张伟, 李娟, 丁海, 等. 甲状腺癌中 Beclin-1 蛋白和 PTEN 蛋白的表达及临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(3): 369-372.
- [17] Chen Y, Li X, Wu X, et al. Autophagy-related proteins LC3 and Beclin-1 impact the efficacy of chemoradiation on esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2013, 209(9): 562-567.
- [18] Sakakura K, Takahashi H, Kaira K, et al. Immunological significance of the accumulation of autophagy components in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Science*, 2015, 106(1): 1-8.
- [19] Wang Y, Wang C, Tang H, et al. Decrease of autophagy activity promotes malignant progression of tongue squamous cell carcinoma[J]. *Oral Pathol Med*, 2013, 42(7): 557-564.
- [20] Ocana A, Vera-Badillo F, Al-Mubarak M, et al. Activation of the PI3K/mTOR/AKT pathway and survival in solid tumors: systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): 1-8.
- [21] Lotan TL, Wei W, Morais C L, et al. PTEN Loss as determined by clinical - grade immunohistochemistry assay is associated with worse recurrence-free survival in prostate cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2016, 2(2): 180-188.
- [22] Jeyamohan S, Moorthy RK, Kannan MK, et al. Parthenolide induces apoptosis and autophagy through the suppression of PI3K/Akt signaling pathway in cervical cancer[J]. *Biotechnol Lett*, 2016, 38 (8): 1251-1260.
- [23] Song L, Liu S, Zhang L, et al. MiR-21 modulates radiosensitivity of cervical cancer through inhibiting autophagy via the PTEN/Akt/HIF-1 $\alpha$  feedback loop and the Akt-mTOR signaling pathway[J]. 2016, 37(9): 12161-12168.

(编辑 张琳, 刘曙光)