

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.01.020

引用格式:乐梓阳,胡毅,刘焯,等.PI3K/AKT/mTOR 信号通路在食管鳞状细胞癌中的作用机制研究进展[J].巴楚医学,2025,8(1):114-118.

# PI3K/AKT/mTOR 信号通路在食管鳞状细胞癌中的作用机制研究进展

乐梓阳<sup>1</sup> 胡毅<sup>2</sup> 刘焯<sup>2</sup> 王艳华<sup>1</sup>

(1. 三峡大学 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 湖北 宜昌 443002; 2. 三峡大学 基础医学院 形态学部, 湖北 宜昌 443002)

**摘要:** 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路通过调控食管鳞状细胞癌(ESCC)细胞的生长、增殖、存活和代谢,参与 ESCC 的转移、侵袭及血管生成。本文主要简述了 ESCC 的发病机理,尤其是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与 ESCC 进展的关系,以及当前以 PI3K/Akt/mTOR 信号通路为靶点的新药研发进展,以期为 ESCC 相关研究和新治疗策略的构筑提供一定的参考。

**关键词:** PI3K/Akt/mTOR 信号通路; 食管鳞状细胞癌; 靶向治疗

**中图分类号:** R735.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2025)01-0114-05

## Research Progress on the Mechanism of PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Yue Ziyang<sup>1</sup> Hu Yi<sup>2</sup> Liu Ye<sup>2</sup> Wang Yanhua<sup>1</sup>

(1. The Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2. Department of Morphology, College of Basic Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

**Abstract** PI3K/Akt/mTOR signaling pathway is involved in the metastasis, invasion and angiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) by regulating the growth, proliferation, survival and metabolism of esophageal cancer cells. This review summarizes the pathogenesis of ESCC, especially the relationship between PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and the progression of ESCC, as well as the current research and development progress of new drugs targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, in order to provide some reference for the related research and the construction of new treatment strategies for ESCC.

**Keywords** PI3K/Akt/mTOR signaling pathway; esophageal squamous cell carcinoma (ESCC); targeted therapy

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是一种起源于食管鳞状上皮细胞的恶性消化道肿瘤,以食管中段肿瘤最多见<sup>[1]</sup>。临床上,ESCC 的肿瘤干细胞可能来源食管壁黏膜层上

皮,并可向食管腔或食管壁深层浸润生长。食管癌有两种病理学组织类型:鳞状细胞癌和腺癌。鳞状细胞癌起源于食管黏膜鳞状细胞,而腺癌主要来源于 Barrett 食管的腺体细胞。病因学上,可引起 ESCC 的发

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81602559)

作者简介:乐梓阳,本科,E-mail: 498439146@qq.com

通信作者:王艳华,副教授,E-mail: 305583643@qq.com

病因素很多,包括吸烟、饮酒、胃食管反流疾病、食管炎症、肥胖、Barrett 食管、放射线暴露和遗传因素等。然而,早期 ESCC 症状较隐匿,不易察觉,常于体检时被发现<sup>[2]</sup>。晚期 ESCC 虽然表现为进行性间歇性吞咽困难,易于确诊,但是大多数患者已失去最佳治疗时机。手术和放化疗虽是当前常采用的治疗手段,但远期治疗效果远不令人满意<sup>[3]</sup>。因而,重新认识 ESCC 的发生发展机制,解析相关信号通路及分子在 ESCC 进展中的作用,并依此建立行之有效的治疗手段十分重要。

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一个重要的细胞信号传导通路,在调控细胞生长、增殖、存活和代谢等方面起着关键作用。这个信号通路的名称是根据其中的三个主要蛋白激酶命名的,分别是 PI3K、Akt 和 mTOR<sup>[4-8]</sup>。对细胞生长的调控作用可以被多种外部信号激活,包括生长因子、细胞外基质、胰岛素等。PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与癌症、糖尿病、自身免疫疾病等发生发展,因而在生物学和临床医学领域被广泛研究<sup>[9]</sup>。同时,围绕 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的相关药物研发也取得了较大进展。本文就 PI3K/Akt/mTOR 信号通路及 ESCC 的关系,以及以该信号通路为靶标的新药应用进展做一总结,以期为 ESCC 的治疗提供一定的途径。

## 1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路及 ESCC

### 1.1 抑制 ESCC 细胞凋亡

PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活可以明显地抑制细胞凋亡,并且可以促进 mRNA 翻译,调节细胞相关蛋白的表达和调节细胞周期<sup>[10]</sup>。Chen 等<sup>[11]</sup>研究表明,褪黑素通过抑制 PI3K、Akt 和 mTOR 的磷酸化,以时间依赖性的方式抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路从而诱导细胞凋亡。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 通过激活磷酸二酯酶 4A (phosphodiesterase 4A, PDE4A), 即信号通路的上游信号,激活了 PI3K/Akt/mTOR 通路,从而促进 ESCC 细胞生长<sup>[12]</sup>, 对 ESCC 的治疗有重大意义。据报道<sup>[13]</sup>, 沉默调节因子 1 (silencing regulation factor 1, SIRT1) 抑制剂烟酰胺以剂量依赖性方式增加 mTOR 活性,并与结节硬化 2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC2) 相互作用, TSC1 是上游 mTOR 抑制复合体 mTORC32 的一个组分。SIRT1 可能通

过 TSC2/1 复合物负向调节 mTOR 信号传导,以抑制 EC 增殖。

细胞周期紊乱是癌症的显著特征之一, CDK4/cyclin D 和 CDK2-cyclin E 是两个细胞周期激酶复合物,协同缓解抑制含有视网膜母细胞瘤蛋白 Rb 和动态转录复合物 E2F。细胞进入 S 期是通过细胞周期蛋白 D 和细胞周期蛋白 E 对 Rb 的持续磷酸化,当 PI3K/Akt/mTOR 通路激活时,肿瘤蛋白 p53 和 p21 蛋白水平增加并调控下游的 CDK2-cyclin E 复合物,调节 ESCC 细胞周期<sup>[14]</sup>。Kai 等<sup>[15]</sup>研究表明,肌球蛋白重链 9 (non-muscle myosin heavy chain 9, MYH9) 激活了肿瘤干细胞中的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,并且在生存不良的 ESCC 患者中表达上调。这表明 MYH9 通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路显著促进 ESCC 的发生。Xu 等<sup>[16]</sup>研究表明,敲除 PIK3CB 可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路阻滞 ESCC 细胞周期,抑制细胞增殖并促进细胞凋亡。以上研究说明, PI3K/Akt/mTOR 信号通路可正向调节 ESCC 细胞增殖,促进细胞周期进展,抑制癌细胞凋亡。

### 1.2 促进 ESCC 细胞迁移和侵袭

PI3K/Akt/mTOR 信号通路可降低肿瘤细胞的粘附性,使肿瘤细胞发生迁移。研究表明<sup>[4]</sup>, p-PI3K 可使 Akt 磷酸化, p-Akt 的过度表达降低了生长停滞特异性转录因子 5 (growth arrest special 5, GAS5) 对细胞迁移的抑制作用,进而促进 ESCC 细胞迁移。另一项研究表明<sup>[12]</sup>, lncRNA 和 PDE4A 的过度表达,激活 PI3K 进而导致 ESCC 细胞的迁移与侵袭。Guo 等<sup>[13]</sup>研究表明, PI3K/Akt/mTOR 信号通路及 ESCC 细胞迁移与侵袭有关。同源框 D10 (homeobox D10, HOXD10) 是 HOX 基因家族的成员,可作为肿瘤抑制因子。HOXD10 过表达抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活, PI3K/Akt 激活剂胰岛素样生长因子-1 逆转了 HOXD10 对 ESCC 细胞迁移的抑制作用<sup>[17]</sup>。研究表明<sup>[18]</sup>, N-甲基-D-天冬氨酸离子能谷氨酸受体 2D (N-methyl-D-aspartate ionotropic glutamate receptor 2D, Grin2d) 过表达可增加 PI3K、Akt 和 p-mTOR 的表达,促进 ESCC 细胞增殖、迁移和侵袭;而敲除 Grin2d 则产生相反的效果。以上研究表明, PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活可促进 ESCC 细胞的迁移和侵袭。

### 1.3 促进血管生成

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是一种跨膜受体酪氨酸激酶,属于

HER 受体家族,在 ESCC 细胞中呈过表达<sup>[19]</sup>。Karar 等<sup>[20]</sup>首次发现,PI3K 的激活可能通过肾素-血管紧张素系统突变、生长因子受体(如 EGFR)的表达增加或抑癌基因(phosphatase and tensin homologue deleted, PTEN)的缺失而发生。激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌,还可调节其他血管生成因子如一氧化氮和血管生成素的表达。Chen 等<sup>[21]</sup>研究发现, mTOR 抑制剂(Everolimus, RAD001)不仅可以靶向抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路,从而抑制 ESCC 的血管生成,发挥抗肿瘤作用。Huang 等<sup>[22]</sup>研究发现,瞬时受体电位香草酸 2(transient receptor potential vanilloid 2, TRPV2)在 ESCC 进展中的驱动作用主要受热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)70/27 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的调控。TRPV2 的激活显著增强了 ESCC 细胞的促血管生成能力,并促进了肿瘤的形成和转移,且过表达 TRPV2 可以使正常细胞向肿瘤细胞转化。PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与肿瘤微环境血管生成的具体机制见图 1。

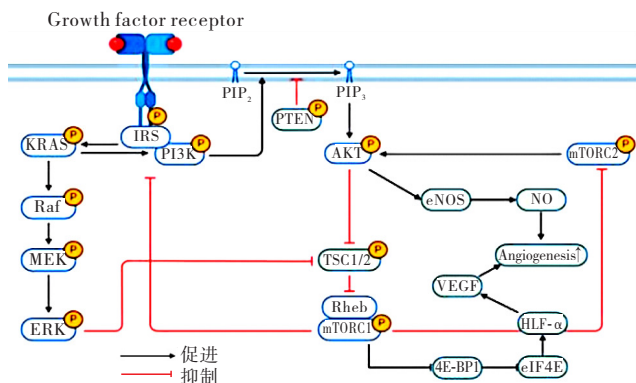


图 1 PI3K/AKT/mTOR 通路在 ESCC 肿瘤血管生成中的作用

## 2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路与 ESCC 的靶向治疗

### 2.1 抑癌药物及新型抑制剂

抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的药物可通过作用于其磷酸化,进而抑制肿瘤进展,一些常用于治疗肝癌、宫颈癌的药物对 ESCC 同样有抑制作用。Liu 等<sup>[14]</sup>研究报道,治疗宫颈癌的雷帕霉素可调控 SIRT1,逆转其对磷酸化产物表达的激活,从而抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活。Li 等<sup>[23]</sup>研究报道,罗库溴铵可抑制肿瘤相关成纤维细胞中 CXC 趋化因子配体 12(CXC chemokine ligand 12, CXCL12)的分泌,从而阻断 PI3K/AKT 信号通路,延

缓 ESCC 进程。卓庆娅等<sup>[24]</sup>研究表明,普萘洛尔抑制 ESCC 细胞增殖、迁移和细胞周期,其机制可能与抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路有关。Zheng 等<sup>[25]</sup>研究表明,阿瑞匹坦通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制 ESCC 细胞的迁移和侵袭并诱导其凋亡。Zhu 等<sup>[26]</sup>实验发现,奥米利塞是一种高选择性的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂,当药物浓度高于 5 nM 时可降低 p-AKT 的表达;并且,以剂量依赖性方式抑制了 mTOR 在通路中的表达水平,降低 mTOR 信号通路下游蛋白 p70 核糖体蛋白 s6 激酶(ribosomal protein S6 kinase p70, P70S6K)、真核细胞起始因子 4E 结合蛋白 1(eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4EBP1)等的磷酸化,从而抵制 ESCC 细胞增殖。

一种新合成的三萜类化合物甲基巴多索隆(CD-DO Methyl, CDDO-Me), Wang 等<sup>[27]</sup>发现其可降低 p-mTOR/mTOR 比率,同时, mTOR 上游蛋白腺苷酸活化蛋白激酶、p38 蛋白丝裂原活化蛋白激酶和 PTEN 等表达水平均降低,且显著增加 beclin 1 的表达水平,诱导 ESCC 细胞凋亡和自噬。miR-34a 可能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,下调 SIRT1 的表达,从而逆转 ESCC 细胞的辐射耐药性<sup>[28]</sup>。

### 2.2 植物提取物

植物提取物的毒性较小且抑癌效果好,常用于化疗的辅助或单独用药。Jiang 等<sup>[29]</sup>实验表明,冬凌草甲素处理三种 ESCC 细胞系(KYSE-150、EC9706 和 KYSE-30)后 PI3K、Akt、mTOR 蛋白显著下调。Liu 等<sup>[30]</sup>实验证明,人参皂甙 Rk3 有肿瘤抑制作用且毒性较顺铂小,磷酸化 PI3K、Akt 和 mTOR 的水平显著下调。桉木黄酮(hinoki flavonoids, HF)是一种天然的双黄酮类化合物, Guo 等<sup>[31]</sup>对其分子结构进行分析,发现 HF 与 PI3K、Akt 有高结合活性。同时 HF 可以降低细胞中 p-PI3K、p-AKT 和 p-mTOR 的蛋白水平,对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路有抑制作用,从而诱导 ESCC 细胞凋亡。研究认为<sup>[14-15]</sup>,去除孢子壁的灵芝孢子粉、丹参干燥根茎提取物丹酚酸 A 可抑制 PI3K/AKT/mTOR 和 Erk 信号通路,影响 PI3K/AKT 通路相关蛋白表达,进而抑制 ESCC 进程。

### 2.3 联合用药

随着对中草药研究的不断深入,多种中草药的主要活性成分被发现具有作为抗肿瘤药物辅助成分的潜力,能有效减轻化疗对机体的伤害。相较于顺铂、奥沙利铂等传统药物,这些中草药活性成分的毒性较低,为肿瘤患者提供了更为温和的治疗选择<sup>[29-30]</sup>。有相当一部分药物进行联合治疗时对 PI3K/AKT/

mTOR 信号通路的抑制作用要高于单独用药。

疏利达嗪是一种常用于精神疾病的药物。Li 等<sup>[32]</sup>研究认为,疏利达嗪联合放疗可以促进促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 的表达,同时降低抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 基因和 Bcl-xl 蛋白的表达,并且 PI3K/AKT/mTOR 信号通路中的磷酸化产物降低,对 ESCC 有较好的抑制作用。Shen 等<sup>[33]</sup>研究报道,细梗香草皂苷 C 与奥利沙铂联合用药时,降低 PI3K、p-AKT、p-mTOR 的程度较单独用药更大,且可以显著增加凋亡蛋白 Bax 的表达。对于非中药类药物, Jian 等<sup>[34]</sup>制备了一种人工小分子抑制剂 CUDC-907,与有 PI3K-Akt 抑制功效的药物联合治疗时,相较于相同剂量的卡铂,联合治疗对于 ESCC 的抑制作用更好。Wei 等<sup>[35]</sup>研究表明,血卟啉衍生物(hematoporphyrin derivative, HpD)可抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,联合光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)可抑制 ESCC 细胞活力,诱导细胞凋亡,抑制细胞迁移;并且, HpD-PDT 联合 PI3K 抑制剂(LY294002)可以增强 HpD-PDT 的治疗效果。以上研究表明,联合用药可通过增强对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的抑制作用,进而发挥减毒增效的治疗效果。

### 3 小结

ESCC 的高发病率严重威胁着人类健康,PI3K/AKT/mTOR 信号通路在 ESCC 的发生发展中起重要作用。在本篇综述中,我们讨论了 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对 ESCC 细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移和促进血管生成等作用,还讨论了一些药物可以靶向抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路治疗 ESCC。总之,PI3K/AKT/mTOR 信号通路可能是 ESCC 未来的治疗靶点,但目前大多数研究使用单一抑制剂,且效果有限。未来,基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的联合治疗或将成为探索的新焦点,预示着 ESCC 治疗领域可能迎来突破性的新方向。

#### 参考文献:

[1] Du W S, Gao A A, Herman J G, et al. Methylation of NRN1 is a novel synthetic lethal marker of PI3K-Akt-mTOR and ATR inhibitors in esophageal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(7): 2870-2883.

[2] 柳芳,刘青,贾立群,等. 中成药在防治食管癌中的研究进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23

(10): 1277-1280.

[3] 南海峰,何明,李海霞,等. STAT3 调控 PI3K/Akt 信号通路对食管癌细胞增殖、侵袭、迁移的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(11): 2343-2347.

[4] Bang J, Jun M, Lee S, et al. Targeting EGFR/PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2130.

[5] Tian L Y, Smit D J, Jücker M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2652.

[6] Hui B N, Pan S P, Che S M, et al. Silencing UHRF1 enhances radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 4841-4852.

[7] Huang R, Dai Q, Yang R X, et al. A review: PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and its regulated eukaryotic translation initiation factors may be a potential therapeutic target in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 817916.

[8] Luo Q, Du R J, Liu W T, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: role in esophageal squamous cell carcinoma, regulatory mechanisms and opportunities for targeted therapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 852383.

[9] 王婉婷,许颖,邵命海. 中药单体靶向 PI3K/Akt/mTOR 信号通路防治糖尿病肾病的研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(10): 83-88.

[10] Guertin D A, Sabatini D M. An expanding role for mTOR in cancer[J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11(8): 353-361.

[11] Chen K L, Zhu P F, Chen W H, et al. Melatonin inhibits proliferation, migration, and invasion by inducing ROS-mediated apoptosis via suppression of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in gallbladder cancer cells[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(18): 22502-22515.

[12] Xu J Y, Ma J L, Guan B X, et al. LncRNA HCP5 promotes malignant cell behaviors in esophageal squamous cell carcinoma via the PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(14): 1374-1388.

[13] Guo J R, He K Y, Yuan J L, et al. HMGA1 sensitizes esophageal squamous cell carcinoma to mTOR inhibitors through the ETS1-FKBP12 axis[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(7): 2640-2657.

[14] Liu G P, Zeng T. Sporoderm-removed *Ganoderma lucidum* spore powder may suppress the proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells through PI3K/AKT/mTOR and erk pathway[J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 15347354211062157.

- [15] Kai J D, Cheng L H, Li B F, et al. MYH9 is a novel cancer stem cell marker and prognostic indicator in esophageal cancer that promotes oncogenesis through the PI3K/AKT/mTOR axis[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(12): 2085-2094.
- [16] Xu W, Wang Z Q, Zhang Z, et al. PIK3CB promotes esophageal cancer proliferation through the PI3K/AKT/mTOR signalling axis[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(9): 1399-1408.
- [17] Zhang J, Liu S Y, Zhang D J, et al. Homeobox D10, a tumor suppressor, inhibits the proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13717-13725.
- [18] Wang L L, Li J, Xue H, et al. The promoting effects of Grin2d expression in tumorigenesis and the aggressiveness of esophageal cancer [J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(5): 659-670.
- [19] Dutta P R, Maity A. Cellular responses to EGFR inhibitors and their relevance to cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2007, 254(2): 165-177.
- [20] Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 51.
- [21] Chen X, Chen X, Sun X Z, et al. RAD001 targeted HUVECs reverses 12-lipoxygenase-induced angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14): 6936-6947.
- [22] Huang R Q, Li S, Tian C, et al. Thermal stress involved in TRPV2 promotes tumorigenesis through the pathways of HSP70/27 and PI3K/Akt/mTOR in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(8): 1424-1439.
- [23] Li J Y, Gu X F, Wan G Q, et al. Rocuronium bromide suppresses esophageal cancer via blocking the secretion of C-X-C motif chemokine ligand 12 from cancer associated fibroblasts[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 248.
- [24] 卓庆娅, 钱河, 赵宝生, 等. 普萘洛尔对人食管鳞癌细胞生物学功能的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, 38(6): 754-759+765.
- [25] Zheng Y, Sang M X, Liu F, et al. Aprepitant inhibits the progression of esophageal squamous cancer by blocking the truncated neurokinin-1 receptor [J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(1): 131.
- [26] Zhu D S, Dong J Y, Xu Y Y, et al. Omipalisib inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth through inactivation of phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) and ERK signaling[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e927106.
- [27] Wang Y Y, Yang Y X, Zhao R, et al. Bardoxolone methyl induces apoptosis and autophagy and inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and stemness in esophageal squamous cancer cells[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 993-1026.
- [28] Ye Z M, Xie T M, Yan F Q, et al. MiR-34a reverses radiation resistance on ECA-109 cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR signal pathway through downregulating the expression of SIRT1[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97(4): 452-463.
- [29] Jiang J H, Pi J, Jin H, et al. Oridonin-induced mitochondria-dependent apoptosis in esophageal cancer cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and Ras/Raf pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3736-3746.
- [30] Liu H H, Zhao J Q, Fu R Z, et al. The ginsenoside Rk3 exerts anti-esophageal cancer activity in vitro and in vivo by mediating apoptosis and autophagy through regulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216759.
- [31] Guo J D, Zhang S Q, Wang J, et al. Hinokiflavone inhibits growth of esophageal squamous cancer by inducing apoptosis via regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 833719.
- [32] Li H X, Juan L, Xia L M, et al. Thioridazine sensitizes esophageal carcinoma cell lines to radiotherapy-induced apoptosis in vitro and in vivo[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2624-2634.
- [33] Shen Z P, Xu L X, Li J, et al. Capilliposide C sensitizes esophageal squamous carcinoma cells to oxaliplatin by inducing apoptosis through the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2096-2103.
- [34] Jian Z, Han Y C, Zhang W T, et al. Anti-tumor effects of dual PI3K-HDAC inhibitor CUDC-907 on activation of ROS-IRE1 $\alpha$ -JNK-mediated cytotoxic autophagy in esophageal cancer[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 135.
- [35] Wei X, Ni J L, Yuan L, et al. Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy induces apoptosis and suppresses the migration of human esophageal squamous cell carcinoma cells by regulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2024, 27(1): 17.

[收稿日期 2024-03-10]