·论著·

沉默*PAK1*通过阻断PI3K/AKT/mTOR信号通路诱导胶质母细胞瘤细胞自噬发挥抗肿瘤效应

秦立鹏[1]，康婧[2]，贾培雷[1]，王凯[1]，薛松林[3]
（1. 河北省中医院神经外科，石家庄 050000；2. 石家庄市第三医院检验科，石家庄 050011；3. 河北省胸科医院神经外科，石家庄 050041）

摘要 目的 探讨沉默p21活化激酶1（*PAK1*）表达对人胶质母细胞瘤（GBM）细胞生长活性的抑制效应及可能机制。**方法** 通过GEPIA在线数据库分析GBM患者癌组织中*PAK1* mRNA表达及其与患者预后的关系。采用实时定量PCR检测人正常胶质细胞系NHA及不同人GBM细胞系中*PAK1* mRNA表达。将U251细胞分为沉默阴性对照（si-NC）组、si-PAK1组、si-PAK1+通路激活剂（740Y-P）组和si-PAK1+自噬抑制剂氯喹（CHQ）组。采用CCK-8法检测细胞增殖活性，平板克隆法检测细胞克隆形成能力，Transwell小室检测细胞迁移及侵袭能力，流式细胞术检测细胞凋亡率，实时定量PCR检测细胞中*PAK1* mRNA表达，Western blotting检测细胞中通路及自噬相关蛋白表达。**结果** GBM组织中*PAK1* mRNA表达水平明显高于正常脑组织（$P < 0.05$），且*PAK1* mRNA高表达的患者预后较差。沉默*PAK1*表达可明显降低细胞增殖活性（$P < 0.05$），减少细胞克隆团数量，降低细胞迁移及侵袭能力，促进细胞凋亡（$P < 0.05$），下调细胞中p-PI3K、p-AKT、p-mTOR和p62蛋白表达水平，上调Beclin-1蛋白表达水平及LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ值（$P < 0.05$）。740Y-P或CHQ干预处理后，沉默*PAK1*表达引发的上述变化均被逆转。**结论** 沉默*PAK1*表达可能通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路诱导细胞自噬，从而阻止GBM恶性进展。

关键词 胶质母细胞瘤；p21活化激酶1；PI3K/AKT/mTOR信号通路；自噬
中图分类号 R739.41 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）01-0041-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260105.1556.028
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.007

Silencing *PAK1* induces autophagy in glioblastoma cells to exert antitumor effects by blocking the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

QIN Lipeng [1], KANG Jing [2], JIA Peilei [1], WANG Kai [1], XUE Songlin [3]
(1. Department of Neurosurgery, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China; 3. Department of Neurosurgery, Hebei Provincial Chest Hospital, Shijiazhuang 050041, China)

Abstract Objective To investigate the inhibitory effect of silencing p21-activated kinase 1 (*PAK1*) expression on the growth activity of glioblastoma (GBM) cells and to explore its possible mechanism. **Methods** Using the Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA) online database, we analyzed *PAK1* mRNA expression in GBM patient tumor tissues and its association with patient prognosis. *PAK1* mRNA expression in normal human astrocytes (NHA) and various human glioblastoma multiforme (GBM) cell lines was detected by real-time quantitative PCR. U251 cells were divided into four groups: silent negative control (si-NC), si-PAK1, si-PAK1+pathway activator (740Y-P), and si-PAK1+autophagy inhibitor chloroquine (CHQ). Cell proliferation was assessed using the CCK-8 assay. Colony formation ability was evaluated by plate cloning, while migration and invasion capacities were determined using the Transwell assay. Apoptotic rates were analyzed by flow cytometry. *PAK1* mRNA levels were measured by real-time quantitative PCR, and Western blotting to detect pathway and autophagy-related protein expression in cells. **Results** *PAK1* mRNA expression was significantly higher in GBM tissues compared with normal brain tissues ($P < 0.05$), and patients with higher *PAK1* expression had poorer prognoses. Silencing *PAK1* expression significantly reduced cell proliferation ($P < 0.05$), decreased the number of colonies ($P < 0.05$), inhibited migration and invasion abilities ($P < 0.05$), and promoted apoptosis. In addition, it downregulated the expression of p-PI3K, p-AKT, p-mTOR, and p62 proteins ($P < 0.05$), while upregulating Beclin-1 and the LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ ratio ($P < 0.05$). These effects were reversed following treatment with 740Y-P or CHQ. **Conclusion** Silencing *PAK1* expression inhibits the malignant progression of GBM, potentially through suppression of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and the induction of autophagy.

Keywords glioblastoma; p21 activated kinase 1; PI3K/AKT/mTOR signaling pathway; autophagy

基金项目：河北省重点研发计划（20230224128D）
作者简介：秦立鹏（1983-），男，主治医师，硕士.
通信作者：薛松林，E-mail：15350594246@163.com
收稿日期：2024-12-31
网络出版时间：2026-01-06 09:26:27

胶质母细胞瘤（glioblastoma，GBM）是中枢神经系统中最常见的高度恶性原发性肿瘤，患者5年生存率仅约为10%[1]。目前临床治疗多采用手术、放疗和化疗等手段，但术后肿瘤易复发且不良反应明显[2]，亟需探索GBM新的治疗靶点与策略。p21活化激酶1（p21-activated kinases 1，PAK1）是丝氨酸/苏氨酸蛋白质磷酸化激酶家族成员，与癌症的发生发展密切相关[3]。研究[4-5]表明，PAK1在黑色素瘤和皮肤T细胞淋巴瘤中高表达，能够促进肿瘤恶性进展，下调PAK1可发挥抗肿瘤效应。

PAK1在GBM组织中异常高表达[6]，但其是否能通过靶向磷脂酰肌醇3–激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，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）信号通路调控自噬参与GBM发展尚无报道。本研究通过体外实验探讨了PAK1调控该通路对GBM细胞自噬的影响及机制，旨在为GBM治疗靶点的开发提供参考。

1　材料与方法

1.1　数据库分析

采用GEPIA数据库（http://gepia2.cancer-pku.cn/）进行单基因分析，搜索*PAK1*基因，采用Boxplot分析207例GBM肿瘤组织和163例正常脑组织*PAK1*表达水平，采用Survival Plots分析*PAK1*表达水平和GBM患者（81例）生存情况的相关性，纳入指标包括总生存期和无病生存期。

1.2　动物、细胞和主要试剂

BALB/c裸鼠（3~4周龄、体重14~18 g）购自四川维通利华实验动物技术有限公司，生产许可号SCXK（川）2023–0040。实验动物在SPF级环境中饲养，环境温度维持在18~22 ℃、湿度50%~60%，饲料均经灭菌处理。人正常胶质细胞系NHA、人GBM细胞系（T98G、U87MG、U251、A172、SHG44）购自武汉普诺赛生命科技有限公司；CCK-8试剂盒、结晶紫染液购自北京索莱宝生物科技有限公司；一步法实时定量PCR试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司；一抗甘油醛–3–磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）、PI3K、AKT、mTOR、p-PI3K、p-AKT、p-mTOR、p62、Beclin-1、和微管相关蛋白1轻链3（membrane-associated protein 1 light chain 3，LC3）–Ⅱ/LC3-Ⅰ购自英国abcam公司。本研究获得河北省中医院动物试验中心动物伦理委员会批准（20240016）。

1.3　细胞培养、转染和分组

所有细胞采用含10%胎牛血清（fetal bovine serum，FBS）的DMEM培养基，于37 ℃、含5% CO_2培养箱中常规培养。将对数期U251细胞接种至6孔板（5×10^5/孔）中，置于培养箱中过夜。次日弃去孔板中原培养基，使用2.5 μL lipo8000转染试剂联合50 μL Opti MEM培养基将1.25 μg 25 μmol/L的si-PAK1或si-NC转染至细胞中，另取未处理的U251细胞作为空白对照（Blank）组，培养48 h后，收集细胞实时定量PCR法检测*PAK1*的转染效率。

将U251细胞分为si-NC组（转染si-NC）、si-PAK1组（转染si-PAK1）、si-PAK1+740Y-P组（转染si-PAK1后，加入30 μmol/L通路激活剂740Y-P[7]）和si-PAK1+CHQ组（转染si-PAK1后，加入3 μmol/L自噬抑制剂氯喹[8]）。

1.4　CCK-8法

收集各组U251细胞，以5×10^3/孔接种至96孔细胞培养板中，每组设置3个重复孔。置于培养箱中培养0、24、48、72 h，在相应培养板中加入CCK-8溶液（10 μL/孔）后孵育1 h，酶标仪450 nm处测定吸光度（absorbance，A）值。实验独立重复3次。

1.5　平板克隆法

收集各组U251细胞，以500/孔接种至6孔细胞培养板中，待大部分细胞克隆团数量≥50时终止培养。加入4%多聚甲醛室温固定15 min，加入1 μg/mL结晶紫染色液室温孵育10 min，晾干后拍照并用ImageJ软件分析每组细胞克隆团数量。实验独立重复3次。

1.6　Trasnwell小室法

收集各组U251细胞，用不含FBS的DMEM培养基制备浓度为2.5×10^5/mL的细胞悬液，取200 μL加入到小室，下室加入800 μL 含有10%FBS DMEM培养基，培养24 h后，取出小室浸于4%多聚甲醛中固定15 min，结晶紫染液（1 μg/mL）染色10 min，用棉签擦除小室上方未穿过的细胞。在显微镜下随机选取5个视野拍照计数并取平均值。用预包被Matrigel基质胶的Transwell小室重复上述操作后，计数侵袭细胞数量。实验独立重复3次。

1.7　流式细胞术

收集各组U251细胞，加入200 μL PBS液调整细

胞浓度至5×10^5/mL。取100 μL细胞悬液加入5 μL Annexin V-FITC染液和5 μL 50 μg/mL碘化丙啶染液，室温避光孵育20 min，1 h内上机检测各组细胞凋亡率。仪器参数设置：激光光源488 nm蓝激光，FITC通道530 nm带通绿光片检测绿色荧光，PI通道670 nm长通滤光片检测红色荧光。分析时以FSC/SSC圈定主细胞群，总凋亡率为右上象限早期凋亡细胞+右下象限晚期凋亡细胞占比。实验独立重复3次。

1.8　实时定量PCR

利用TRIzol从各组U251细胞中提取总RNA，使用一步法实时定量PCR试剂盒进行反转录，使用荧光定量PCR仪检测。以*GAPDH*为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算细胞中*PAK1* mRNA表达。实时定量PCR引物设计针对*PAK1*基因选择其第5与第6外显子交界区序列。*PAK1*，正向5'-CAGCCCCTCCGATGAGAAATA-3'，反向5'-CAAAACCGACATGAATTGTGTGT-3'；*GAPDH*，正向5'-CCATCAATGACCCCTTCATTG-3'，反向5'-CATGGGTGGAATCATATTGGAAC-3'。实验独立重复3次。

1.9　Western blotting

利用预冷的RIPA裂解液裂解各组U251细胞，4 ℃ 12 000 r/min离心15 min后取上清，二喹啉甲酸法测定蛋白浓度。取30 μg蛋白经电泳分离后转膜，5%脱脂奶粉封闭1 h，4 ℃过夜孵育一抗GAPDH（1∶2 000）、p-PI3K（1∶500）、p-AKT（1∶500）、p-mTOR（1∶500）、PI3K（1∶500）、AKT（1∶500）、mTOR（1∶500）、p62（1∶500）、Beclin-1（1∶500）和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ（1∶500）。加入二抗（1∶5 000）室温孵育1 h。增强型化学发光剂显影成像，采用ImageJ软件分析目的蛋白条带灰度值。实验独立重复3次。

1.10　裸鼠实验

将16只裸鼠随机分为si-NC组和si-PAK1组（每组8只，雌雄各半）。通过胰蛋白酶消化法制备细胞悬液，调整细胞密度至1×10^5/mL。消毒裸鼠局部皮肤后，每只小鼠大腿末端根部注射0.5 mL细胞悬液。观察裸鼠一般状态及接种部位局部情况，每周用游标卡尺测量肿瘤体积，接种6周后实施安乐死。分离肿瘤标本、称重，绘制肿瘤生长曲线并比较各组肿瘤重量。

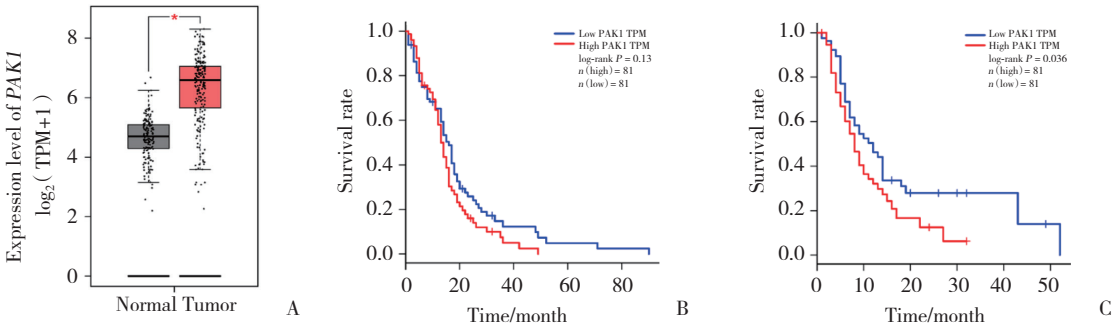
1.11　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，用Shapiro-Wilk检验确认数据正态性分布，Levene检验验证方差齐性。若不符合正态分布或方差不齐，则使用非参数检验；若满足正态分布且方差齐，则采用单因素方差分析多组间数据，两两比较采用LSD-*t*法。对于不同时间、不同组别间细胞活力的比较采用重复测量分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　*PAK1*在GBM组织中的表达及与预后的相关性

GEPIA数据库分析结果显示，与正常脑组织比较，GBM组织中*PAK1* mRNA表达升高（$P<0.05$），见图1A。与*PAK1*高表达组比较，*PAK1*低表达组的GBM患者总生存期增加，但无统计学差异（$P>0.05$），见图1B；无病生存期增加，差异有统计学意义（$P<0.05$），见图1C。提示*PAK1*低表达组GBM患者预后更好。



A，expression of *PAK1* in normal brain tissue and GBM tissue；B，correlation between *PAK1* expression and overall survival；C，correlation between *PAK1* expression and disease-free survival. *$P<0.05$.

图1　*PAK1*在GBM组织中的表达及其与各生存期的相关性

Fig.1　Expression of *PAK1* in GBM tissue and its correlation with different survival periods

2.2　不同细胞系和转染后细胞中*PAK1* mRNA表达水平

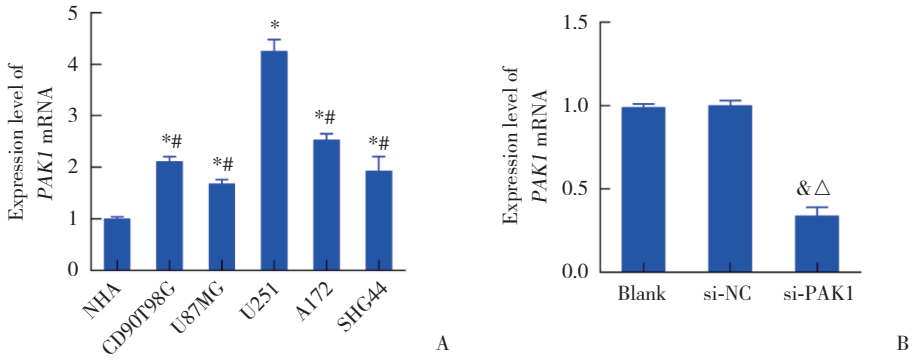
与人正常胶质细胞系NHA比较，人GBM细胞系（T98G、U87MG、U251、A172、SHG44）中*PAK1* mRNA表达升高（$P<0.05$），且U251细胞中*PAK1* mRNA表达水平最高，故选择U251细胞作为后续实验细胞。与Blank组和si-NC组比较，si-PAK1组细胞中*PAK1* mRNA表达降低（$P<0.05$），提示沉默*PAK1*成功。见图2。

2.3　各组细胞增殖情况

与si-NC组比较，si-PAK1组细胞活力、克隆团数量降低（$P<0.05$）；与si-PAK1组比较，si-PAK1+740Y-P组或si-PAK1+CHQ组细胞活力、克隆团数量升高（$P<0.05$）。见图3。

2.4　各组细胞迁移及侵袭能力

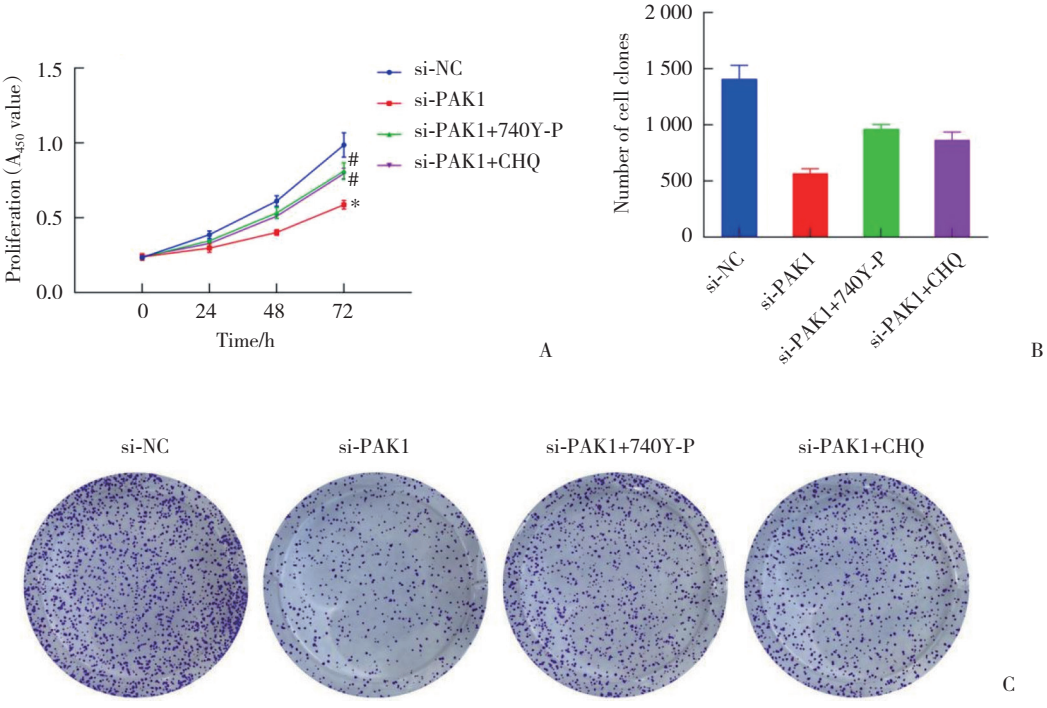
与si-NC组比较，si-PAK1组细胞迁移及侵袭数量减少（$P<0.05$）；与si-PAK1组比较，si-PAK1+740Y-P组或si-PAK1+CHQ组细胞迁移及侵袭数量增多（$P<0.05$）。见表1、图4。



A，*PAK1* mRNA expression levels in different cell lines；B，*PAK1* mRNA expression levels in U251 cells following transfection. *$P<0.05$ vs. NHA cell；#$P<0.05$ vs. U251 cell；&$P<0.05$ vs. blank group，△$P<0.05$ vs. si-NC group.

图2　不同细胞系中*PAK1* mRNA表达水平

Fig.2　*PAK1* mRNA expression levels in different cell lines



A，A_{450} values of U251 cells in each group at 0，24，48，and 72 hours；B，number of colony-forming cells in each group；C，crystal violet staining images from the plate-count assay for U251 cells in each group. *$P<0.05$ vs. si-NC group；#$P<0.05$ vs. si-PAK1 group.

图3　各组细胞增殖情况

Fig.3　Cell proliferation in each group

表1　各组细胞迁移和侵袭数量比较

Tab.1　Comparison of cell migration and invasion numbers across groups

Group	*n*	Number of migrations	Number of invasions
si-NC	3	230 ± 15	115 ± 7
si-PAK1	3	47 ± 4[1)]	9 ± 2[1)]
si-PAK1+740Y-P	3	148 ± 7[2)]	63 ± 5[2)]
si-PAK1+CHQ	3	155 ± 9[2)]	72 ± 8[2)]

1) $P < 0.05$ vs. si-NC group; 2) $P < 0.05$ vs. si-PAK1 group.

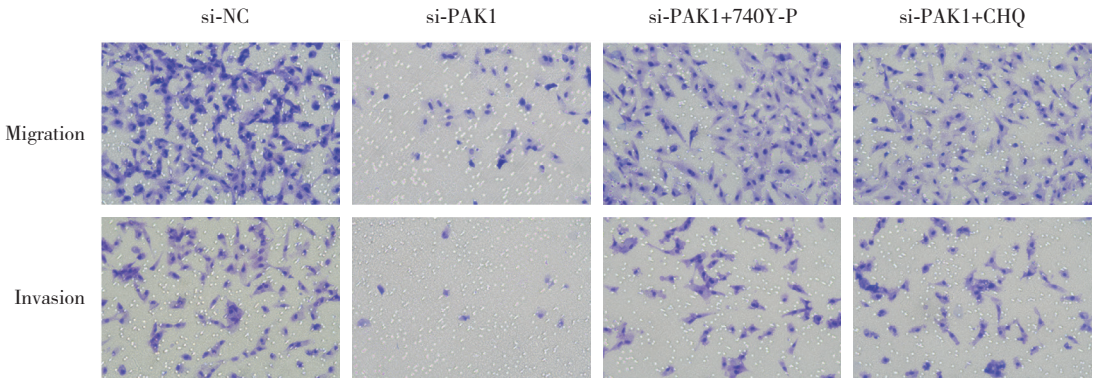


图4　各组细胞迁移及侵袭数量 ×200

Fig.4　Cell migration and invasion counts in each group ×200

2.5　各组细胞凋亡率

与si-NC组（1.23% ± 0.05%）比较，si-PAK1组细胞凋亡率（27.68% ± 3.21%）升高（$P < 0.05$）；与si-PAK1组比较，si-PAK1+740Y-P组（10.01% ± 1.25%）和si-PAK1+CHQ组（12.58% ± 1.78%）细胞凋亡率降低（$P < 0.05$）。见图5。

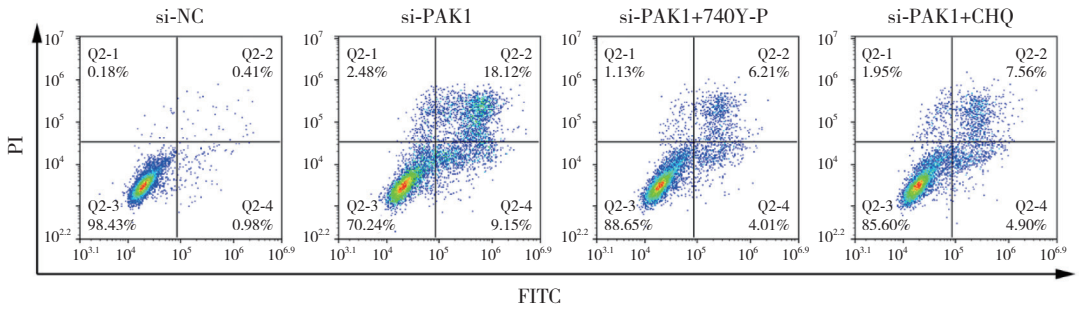


图5　各组细胞凋亡率

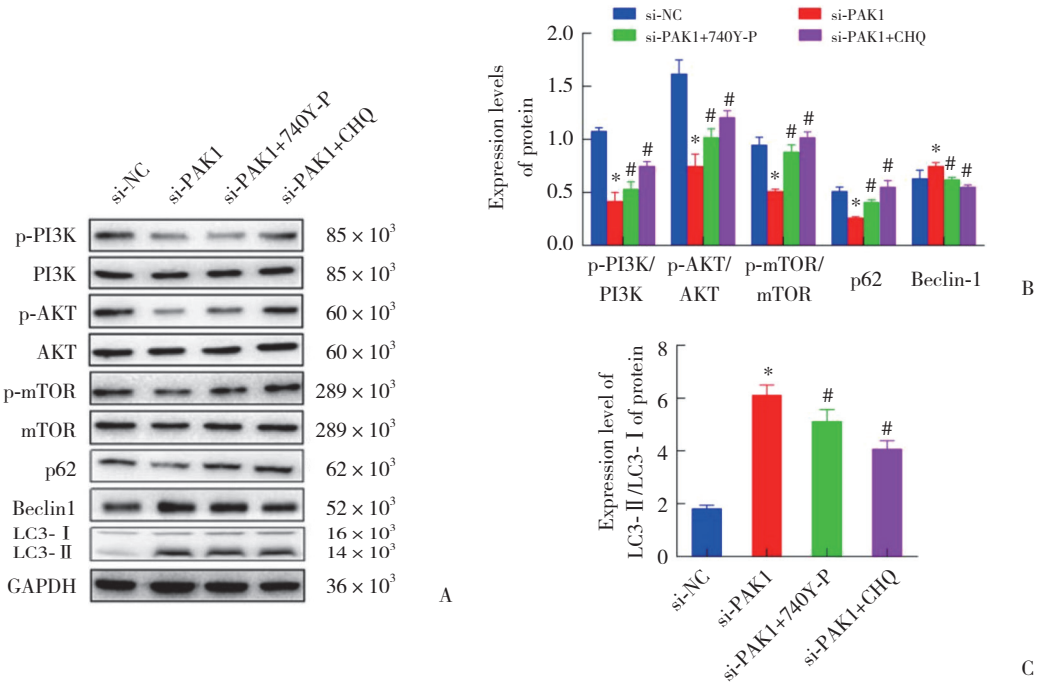
Fig.5　Apoptosis rates in each group

2.6　各组细胞中PI3K/AKT/mTOR信号通路和自噬相关蛋白表达水平

与si-NC组比较，si-PAK1组p62蛋白表达及p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR值降低（$P < 0.05$），Beclin-1蛋白表达和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ值升高（$P < 0.05$）；与si-PAK1组比较，si-PAK1+740Y-P组或si-PAK1+CHQ组p62蛋白表达及p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR值升高（$P < 0.05$），Beclin-1蛋白表达和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ值降低（$P < 0.05$）。见图6。

2.7　各组荷瘤裸鼠移植瘤肿瘤生长情况

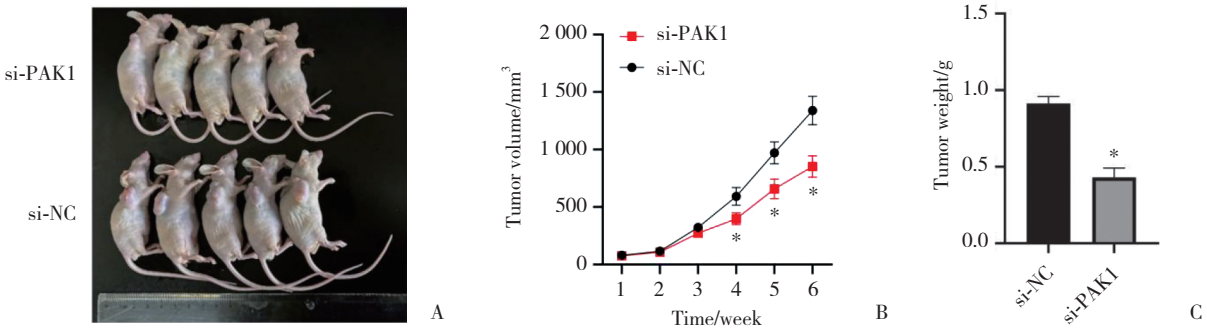
荷瘤裸鼠接种部位均可见明显肿瘤，表现为皮下结节，初期呈椭圆形，随后逐渐发展为不规则、凹凸不平的分叶状结构。6周的裸鼠移植瘤生长曲线监测结果显示，与si-NC组相比，si-PAK1组的移植瘤生长速度显著降低，且肿瘤重量明显减少（均$P < 0.05$）。见图7。



A, electrophoretic patterns of PI3K/AKT/mTOR pathway and autophagy-related proteins in each group; B, expression levels of PI3K/AKT/mTOR pathway-related proteins in each group; C, expression levels of autophagy-related proteins in each group. *$P < 0.05$ vs. si-NC group; #$P < 0.05$ vs. si-PAK1 group.

图6　各组PI3K/AKT/mTOR信号通路和自噬相关蛋白表达

Fig.6　Expression of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and autophagy-related proteins in each group



A, tumor growth curve of nude mice in each group; B, tumor volume of nude mice in each group; C, tumor weights of nude mice in each group. *$P < 0.05$ vs. si-NC group.

图7　各组荷瘤裸鼠移植瘤肿瘤生长

Fig.7　Tumor growth in xenograft models of nude mice in each group

3　讨论

GBM是成人中最常见且恶性程度极高的颅内恶性肿瘤，由于血脑屏障阻碍药物传递，临床多采用手术方式进行肿瘤切除，但术后易复发且预后不佳。因此，发现与GBM发展和预后相关的生物标志物并探索其分子机制，对GBM的治疗有重要意义。

PAK1作为一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在肿瘤增殖、凋亡、侵袭等过程中发挥关键作用。研究[9-10]表明，PAK1在胰腺癌、非小细胞肺癌中异常高表达；沉默*PAK1*可抑制非小细胞肺癌细胞及GBM细胞U87的增殖和侵袭，还能在体内抑制U87细胞移植诱导的肿瘤形成[11-12]。GEPIA数据分析结果显示，GBM组织中*PAK1* mRNA表达水平明显高于正常脑组织。本研究中，GBM细胞*PAK1* mRNA表达明显高于正常胶质细胞，沉默*PAK1*可抑制人GBM U251细胞的恶性进展，下调p62蛋白表达，上调Beclin-1蛋白表达和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ值，表明沉默*PAK1*可诱导细胞自噬，

发挥抗肿瘤效应，但具体机制需进一步验证。

肿瘤细胞中PI3K/AKT/mTOR信号通路与自噬关系密切，PI3K可激活AKT，之后通过一系列的调控使mTOR磷酸化，从而抑制自噬[13]。此外，许多肿瘤相关基因与PI3K/AKT/mTOR信号通路共同对细胞自噬进行调节，进而调控增殖、迁移及侵袭、凋亡等生理进程。如去糖基化EpCAM通过阻断PI3K/Akt/mTOR通路增强自噬抑制癌细胞增殖[14]；抑癌基因*LACTB*可通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路促进自噬抑制结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭[15]；而*FAM83D*作为肿瘤促进因子发挥作用，沉默*FAM83D*可通过阻断PI3K/AKT/mTOR信号通路诱导自噬，从而抑制卵巢癌细胞增殖和侵袭[16]。本研究结果显示，沉默*PAK1*可阻断U251细胞中PI3K/AKT/mTOR信号通路并诱导自噬；联合PI3K/AKT/mTOR信号通路激活剂740Y-P或自噬抑制剂CHQ处理后，可重新激活PI3K/AKT/mTOR信号通路并抑制自噬，逆转沉默*PAK1*对U251细胞的增殖、迁移及侵袭抑制和凋亡促进作用。以上结果说明沉默*PAK1*抑制GBM恶性进展的作用可能与抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路以诱导细胞自噬有关。

综上所述，沉默*PAK1*能够抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路以诱导细胞自噬，进而在GBM中发挥抗肿瘤效应。但本研究存在一定局限性：(1) 缺乏多细胞系及原代细胞验证；(2) 未探讨与其他信号通路的交互作用；(3) 未进行更直接的自噬通量检测。未来将拓展至多种GBM细胞系和动物模型，增设过表达组完善验证，并结合数据库与临床样本评估*PAK1*作为治疗靶点的可行性，为GBM精准治疗提供更全面的依据。

参考文献：

[1] PANG LZ, GUO SL, KHAN F, et al. Hypoxia-driven protease legumain promotes immunosuppression in glioblastoma [J]. Cell Rep Med, 2023, 4 (11): 101238. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101238.

[2] 艾山·艾麦尔, 亚森·奥斯曼, 穆妮日·图尔贡, 等. 胶质母细胞瘤的最新治疗进展 [J]. 临床医学进展, 2023, 13 (4): 6681-6685. DOI: 10.12677/ACM.2023.134934.

[3] YAO DH, LI CY, RAJOKA MSR, et al. P21-activated kinase 1: emerging biological functions and potential therapeutic targets in cancer [J]. Theranostics, 2020, 10 (21): 9741-9766. DOI: 10.7150/thno.46913.

[4] HUA HK, ZHU HM, ZHANG ZG. Clinical significance of downregulated NISCH expression in skin cutaneous melanoma: modulation of tumor cell invasion, migration, and EMT via PAK1 inhibition [J]. Tissue Cell, 2024, 88: 102399. DOI: 10.1016/j.tice.2024.102399.

[5] WANG YM, GU XG, LI WW, et al. PAK1 overexpression promotes cell proliferation in cutaneous T cell lymphoma via suppression of PUMA and p21 [J]. J Dermatol Sci, 2018, 90 (1): 60-67. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.11.019.

[6] VENU A, ARCHANA B, KANUMURI R, et al. Clinical evaluation of P21 activated kinase 1 (PAK1) activation in gliomas and its effect on cell proliferation [J]. Cancer Invest, 2021, 39 (1): 98-113. DOI: 10.1080/07357907.2020.1858097.

[7] FENG XL, CHEN L, GUO WH, et al. Graphene oxide induces p62/SQSTM-dependent apoptosis through the impairment of autophagic flux and lysosomal dysfunction in PC12 cells [J]. Acta Biomater, 2018, 81: 278-292. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.09.057.

[8] WANG JW, QI QC, ZHOU WJ, et al. Inhibition of glioma growth by flavokawain B is mediated through endoplasmic reticulum stress induced autophagy [J]. Autophagy, 2018, 14 (11): 2007-2022. DOI: 10.1080/15548627.2018.1501133.

[9] RANE CK, MINDEN A. P21 activated kinase signaling in cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2019, 54: 40-49. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.01.006.

[10] SYMEONIDIS N, LAMBROPOULOU M, PAVLIDIS E, et al. PAK1 expression in pancreatic cancer: clinicopathological characteristics and prognostic significance [J]. Clin Med Insights Oncol, 2019, 13: 1179554919831990. DOI: 10.1177/1179554919831990.

[11] WANG S, WANG SY, DU F, et al. Knockdown of PAK1 inhibits the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cells through the ERK pathway [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020, 28 (8): 602-610. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000803.

[12] YI QH, CHEN TZ, ZHOU KL, et al. PAK1 inhibition suppresses the proliferation, migration and invasion of glioma cells [J]. Curr Protein Pept Sci, 2023, 24 (2): 178-189. DOI: 10.2174/1389203724666221226150329.

[13] 梁凯, 殷磊, 陈琦. PKM2通过调控活性氧依赖的PI3K/Akt信号通路影响膀胱尿路上皮细胞癌细胞的侵袭能力 [J]. 中国医科大学学报, 2024, 53 (7): 621-627, 634. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.07.008.

[14] YANG L, WANG QJ, ZHAO Q, et al. Deglycosylated EpCAM regulates proliferation by enhancing autophagy of breast cancer cells via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14 (1): 316-329. DOI: 10.18632/aging.203795.

[15] XU W, YU MH, QIN J, et al. LACTB regulates PIK3R3 to promote autophagy and inhibit EMT and proliferation through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in colorectal cancer [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 5181-5200. DOI: 10.2147/CMAR.S250661.

[16] ZHU HT, DIAO S, LIM V, et al. FAM83D inhibits autophagy and promotes proliferation and invasion of ovarian cancer cells via PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2019, 51 (5): 509-516. DOI: 10.1093/abbs/gmz028.

（编辑　于　溪）