

HPV 诱导的 miR-21-5p 通过 PI3K/AKT 途径促进宫颈癌细胞的上皮间质转化和肿瘤进展

徐丽娜, 崔梦瑶, 袁向珍

(内蒙古医科大学附属医院健康管理中心, 内蒙古 呼和浩特 010010)

[摘要]目的 探讨人乳头瘤病毒(HPV)诱导的 miR-21-5p 对宫颈癌细胞的上皮间质转化(EMT)和肿瘤进展的影响。

方法 HPV(+)宫颈癌细胞分为 mimic-NC 组、miR-21-5p-mimic 组、inhibitor-NC 和 miR-21-5p-inhibitor 组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)分析 miR-21-5p 在 HPV(+)宫颈癌细胞中的表达, Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭情况, Western blot 检测上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶(p-PI3K)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(AKT)、磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT)和 β -肌动蛋白(β -actin)的表达。**结果** 与 HPV(-) C33A 相比, HPV16(+) SiHa 和 HPV18(+) HeLa 中 miR-21-5p 的表达显著增加($F=51.35, P<0.01$)。Transwell 实验结果显示, 与 mimic-NC 组相比, miR-21-5p-mimic 组细胞迁移和侵袭数量显著提高($t=6.73, 5.64, P<0.01$); 而与 inhibitor-NC 组相比, miR-21-5p-inhibitor 组细胞迁移和侵袭数量显著降低($t=17.32, 15.46, P<0.01$)。Western blot 检测结果显示, 与 mimic-NC 组相比, miR-21-5p-mimic 组细胞中 E-cadherin 表达降低, N-cadherin 和 Vimentin 表达升高; 而与 inhibitor-NC 组相比, miR-21-5p-inhibitor 组细胞中 E-cadherin 表达升高, N-cadherin 和 Vimentin 表达降低。与 mimic-NC 组相比, miR-21-5p-mimic 组细胞中 p-PI3K 和 p-AKT 显著提高; 而与 inhibitor-NC 组相比, miR-21-5p-inhibitor 组细胞中 p-PI3K 和 p-AKT 显著降低。**结论** HPV 诱导的 miR-21-5p 可能通过激活 PI3K/AKT 途径促进宫颈癌细胞的迁移、侵袭和上皮间质转化。

[关键词] HPV; miR-21-5p; PI3K/AKT 途径; 宫颈癌; 上皮间质转化

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.05.009

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2026)05-0064-06

HPV-induced miR-21-5p promotes epithelial-mesenchymal transition and tumor progression in cervical cancer cells via the PI3K/AKT pathway

XU Lina, CUI Mengyao, YUAN Xiangzhen

(Health Management Center, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Hohhot 010010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of HPV-induced miR-21-5p on epithelial-mesenchymal transition (EMT) and tumour progression in cervical carcinoma cells. **Methods** HPV(+) cervical cancer cells were divided into the mimic-NC group, miR-21-5p-mimic group, inhibitor-NC group, and miR-21-5p-inhibitor group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to analyze the expression of miR-21-5p in HPV(+) cervical cancer cells, and Transwell assay was detected cell migration and invasion. The expression of E-cadherin, N-cadherin, Vimentin, phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase (p-PI3K), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), protein kinase B (AKT), phosphorylated protein kinase B (p-AKT) proteins and β -actin were detected by Western blot. **Results** Compared with HPV(-) C33A cells, the expression of miR-21-5p was significantly increased in HPV16(+) SiHa and HPV18(+) HeLa cells ($F=51.35, P<0.01$). Transwell assay results demonstrated that, compared with the mimic-NC group, the miR-21-5p-mimic group exhibited significantly increased cell migration and invasion ($t=6.73$ and 5.64 , respectively $P<0.01$); whereas compared with the inhibitor-NC group, cell migration and invasion were markedly reduced in the miR-21-5p-inhibitor group ($t=17.32$ and 15.46 , respectively $P<0.01$). Western blot analysis revealed that, compared with the mimic-NC group, miR-21-5p-mimic-treated cells exhibited reduced E-cadherin expression alongside increased N-cadherin and Vimentin expression. Conversely, compared with the inhibitor-NC group, miR-21-5p-inhibitor group cells

[收稿日期] 2024-11-11

[基金项目] 内蒙古医科大学青年创新基金项目(YKD2018QNCX072)

[作者简介] 徐丽娜(1985—), 女, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤筛查及健康管理研究。

[通讯作者] 袁向珍, 主任医师。

demonstrated elevated E-cadherin expression alongside decreased N-cadherin and vimentin expression. Compared with the mimic-NC group, p-PI3K and p-AKT levels were significantly elevated in miR-21-5p-mimic group cells. Conversely, compared with the inhibitor-NC group, p-PI3K and p-AKT levels were markedly reduced in miR-21-5p-inhibitor group cells. **Conclusion** HPV-induced miR-21-5p may promote migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer cells by activating the PI3K/AKT pathway.

[Key words] HPV; miR-21-5p; PI3K/AKT pathway; cervical cancer; epithelial-mesenchymal transition

宫颈癌是女性生殖系统中第二常见的恶性肿瘤,全世界每年新增病例超过 50 万例,其中大多数发生在发展中国家^[1-2]。最近,随着高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗的使用,宫颈癌的发病率有所下降,但是由于 HPV 疫苗全球覆盖率不均衡,在综合经济欠发达地区普遍存在筛查覆盖率低的问题,宫颈癌死亡率仍然很高^[3]。因此,深入探究宫颈癌发生的分子机制,对于实施个性化的预防措施和治疗方案至关重要。

miR-21-5p 已被报道参与恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、抗凋亡等多种生物学行为^[4-6]。miR-21-5p 在宫颈癌中上调表达,被认为可以作为宫颈癌进展的替代标志物^[7]。一项研究表明,与正常组织相比,与 HPV 感染相关的宫颈癌宫颈组织中 miR-21-5p 较高^[8]。另一项研究指出,miR-21-5p 通过抑制 KLF6 表达加速上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)并抑制喉癌细胞凋亡^[9]。磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, p-AKT)信号通路是细胞生存、生长和代谢的核心调节者,其异常激活是 HPV 相关宫颈癌的显著特征^[10-11]。据此,本研究探讨 miR-21-5p 是否可以通过 PI3K/AKT 途径调节宫颈癌细胞的 EMT 过程进而驱动宫颈癌细胞的侵袭和转移,以期为临床预后防治提供参考。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

HPV18(+)HeLa(CL-0101)、HPV16(+)SiHa(CL-0048 CL-0210)和 HPV(-)C33A(CL-0045)购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。细胞在 RPMI 1640 培养基中培养,该培养基补充了 10% 的胎牛血清(Invitrogen, 美国)、100 U · mL⁻¹ 青霉素和 100 μg · mL⁻¹ 链霉素。然后将细胞在 37 ℃、5%CO₂ 和 95% 相对湿度的培养箱中培养。

1.2 细胞转染

mimic-NC、miR-21-5p-mimic、inhibitor-NC、miR-21-5p-inhibitor 购自 GenePharma 公司(中国)。根据制造商的方案,使用 Lipofectamine3000 试剂(Thermo Scientific, 美国)。将 mimic-NC、miR-21-5p-mimic、inhibitor-NC、miR-21-5p-inhibitor 转到宫颈癌细胞中,培养 24 h 后用于下一步实验。

1.3 实时荧光定量聚合酶链式反应

采用实时荧光定量聚合酶链式反应(real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, qPCR)分析 miR-21-5p 在 HPV(+)宫颈癌细胞中的表达。使用 Tiozol 试剂(Vazyme, 中国)分离宫颈癌细胞总 RNA。随后,使用 miRNA 逆转录试剂盒[凯杰生物工程(深圳)有限公司, 中国]将 RNA 反转录为 cDNA,然后使用 SYBR Premix EX Tag 试剂盒(Takara, 日本)在实时荧光定量 PCR 仪(Thermo Fisher, 美国)上进行 qPCR。使用 2^{-ΔΔCt} 方法,对结果进行分析。引物序列如下(5'-3'): miR-21-5p-F: GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGT; miR-21-5p-R: ATTGCACTGGATACGACTCAACATC; U6-F: CTCGCTTCGGCAGCACA; U6-R: AACGCTTCACGAATTTGCGT。

1.4 Transwell 实验

在细胞迁移实验中,将 200 μL 细胞悬液(1 × 10⁵/mL)与培养基加入上孔,同时将 600 μL 培养基(含有 20% 胎牛血清不含细胞)加入下室。24 h 后,小心地取出上室,洗涤,用多聚甲醛固定,37 ℃ 温育 24 h 后,然后用棉签轻轻擦去上室中的非迁移细胞,并用结晶紫染色 20 min,用倒置显微镜观察并计数。在侵袭实验中,在添加细胞之前,在上室预涂有基质胶(BD Biosciences, 美国),随后的步骤与迁移实验的步骤一致^[12]。

1.5 Western blot 实验

使用放射免疫沉淀试验(radioimmunoprecipitation assay,RIPA)裂解液(Beyotime,中国)提取细胞总蛋白。按照二喹啉酸钾检测试剂盒(Beyotime,China)的操作说明进行蛋白浓度测定,用RIPA裂解液进行蛋白定量。然后通过SDS-PAGE凝胶分离总蛋白并转移到聚偏氟乙烯膜(Millipore,美国)上。用脱脂牛奶封闭1 h后,在4℃下与一抗上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、磷酸化磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、PI3K/AKT、磷酸化蛋白激酶B(p-AKT)和 β -actin(Abcam,英国)孵育过夜,然后使用二抗(Abcam,英国)孵育1 h,使用增强型化学发光液(Vazyme,中国)检测蛋白质条带。

1.6 统计分析

应用SPSS 20.0软件进行分析。计量资料以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间的比较采用独立样本 t 检验、单因素方差检验或Tukey多重比较。 $P < 0.05$ 被认为在统计学上存在显著差异。

2 结果

2.1 HPV 诱导 miR-21-5p 水平升高

与HPV(-)C33A相比,HPV16(+)SiHa和HPV18(+)HeLa中miR-21-5p的表达显著增加($F=51.35, P < 0.001$),见表1。

表1 不同细胞中 miR-21-5p 的 mRNA 水平($\bar{x} \pm s$)

Table 1 mRNA levels of miR-21-5p in different cells ($\bar{x} \pm s$)

细胞分组	miR-21-5p mRNA 水平
HPV(-)C33A	1.00 $\pm$ 0.09
HPV16(+)SiHa	2.39 $\pm$ 0.22 [▲]
HPV18(+)Hela	2.57 $\pm$ 0.27 [*]
F	51.35
P	<0.001

注:与HPV(-)C33A相比,[▲] $t=10.13, P < 0.001$; ^{*} $t=9.56, P < 0.001$ 。

2.2 miR-21-5p 对宫颈癌细胞迁移和侵袭的影响

如表2和表3所示,与mimic-NC组相比,miR-21-5p-mimic组细胞中miR-21-5p的表达显著提高;

而与inhibitor-NC组相比,miR-21-5p-inhibitor组细胞中miR-21-5p的表达显著降低($P < 0.05$)。Transwell实验结果显示,与mimic-NC组相比,miR-21-5p-mimic组细胞迁移和侵袭能力显著提高($P < 0.05$);而与inhibitor-NC组相比,miR-21-5p-inhibitor组细胞迁移和侵袭能力显著降低($P < 0.05$)(图1A、B)。

表2 miR-21-5p 过表达对宫颈癌细胞迁移和侵袭数量的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The effect of miR-21-5p overexpression on the migration and invasion of cervical cancer cells ($\bar{x} \pm s$)

细胞分组	迁移数量	侵袭数量
mimic-NC	229.23 $\pm$ 10.58	181.34 $\pm$ 14.58
miR-21-5p-mimic	318.64 $\pm$ 20.42 ^{**}	265.37 $\pm$ 21.32 ^{**}
t	6.73	5.64
P	0.0025	0.0049

注:与mimic-NC组相比,^{**} $P < 0.01$ 。

表3 miR-21-5p 抑制对宫颈癌细胞迁移和侵袭数量的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The effect of miR-21-5p inhibition on the migration and invasion of cervical cancer cells ($\bar{x} \pm s$)

细胞分组	迁移数量	侵袭数量
inhibitor-NC	238.47 $\pm$ 10.21	169.53 $\pm$ 7.79
miR-21-5p-inhibitor	104.67 $\pm$ 8.65 ^{***}	84.38 $\pm$ 5.51 ^{***}
t	17.32	15.46
P	<0.001	0.001

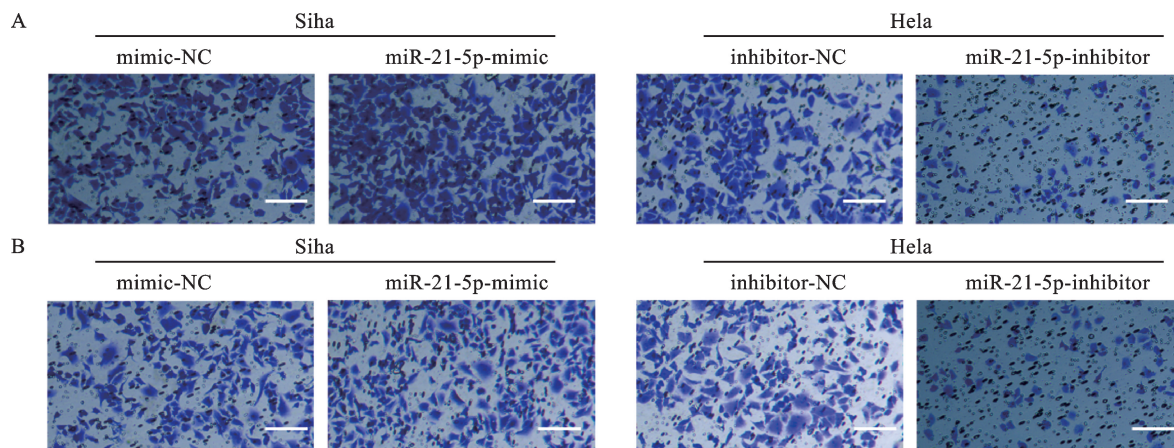
注:与inhibitor-NC,^{***} $P < 0.001$ 。

2.3 miR-21-5p 对宫颈癌细胞 EMT 的影响

与mimic-NC组相比,miR-21-5p-mimic组细胞中E-cadherin表达降低,N-cadherin和Vimentin表达升高;而与inhibitor-NC组相比,miR-21-5p-inhibitor组细胞中E-cadherin表达升高,N-cadherin和Vimentin表达降低(图2)。

2.4 miR-21-5p 对宫颈癌细胞中 PI3K/AKT 途径的影响

与mimic-NC组相比,miR-21-5p-mimic组细胞中p-PI3K、p-AKT表达显著提高;而与inhibitor-NC组相比,miR-21-5p-inhibitor组细胞中p-PI3K、p-AKT的表达显著降低(图3)。



注：(A)Transwell 实验检测细胞迁移(200×,比例尺=20 μm)。(B)Transwell 实验检测细胞侵袭(200×,比例尺=20 μm)。

图 1 miR-21-5p 对宫颈癌细胞迁移和侵袭的影响

Fig. 1 The effect of miR-21-5p on cervical cancer cell migration and invasion

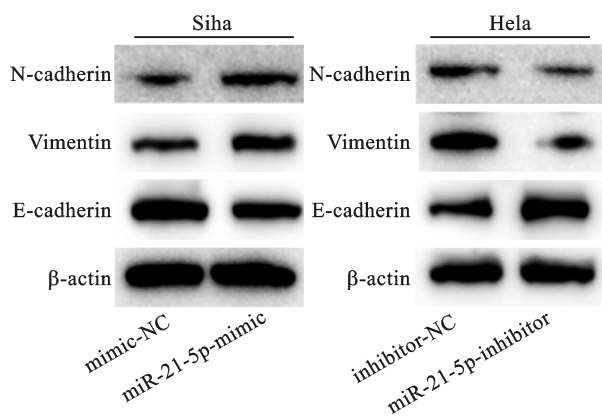


图 2 Western blot 分析各组细胞中 EMT 相关蛋白表达

Fig. 2 Western blot analysis of EMT-related protein expression in each group of cells

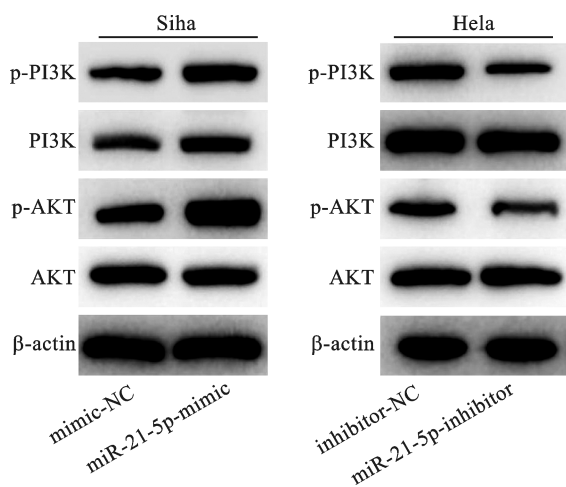


图 3 Western blot 分析各组细胞中 PI3K/AKT 途径相关蛋白表达

Fig. 3 Western blot analysis of PI3K/AKT pathway-related protein expression in each group of cells

3 讨论

宫颈癌是危害妇女健康的最常见恶性肿瘤之一,在世界女性癌症死亡总人数中占第四位,其中 85%来自发展中国家。目前,已知子宫颈癌的主要原因是高危 HPV 病毒的持续感染^[13]。尽管随着 HPV 疫苗应用和宫颈癌早期筛查技术等一级和二级癌症预防措施的发展,宫颈癌的总发病率有所下降,但由于全球经济发展不平衡,发展中国家的发病率没有显著下降,死亡率仍然很高^[14]。因此,研究子宫颈癌(包括人乳头状瘤病毒感染、宫颈上皮内瘤样病变、子宫原位癌和早期浸润性癌)的发生和发展机制具有特别重要的意义。转移性癌症向身体其他部位的扩散是一个持续的过程,涉及众多编码和非编码 RNA 的异常活性^[15]。任在这个过程中的任何环节都可能成为干预治疗的潜在靶点。宫颈癌的不良预后主要是由于肿瘤的局部侵袭和向远处的转移^[16]。因此,深入了解宫颈癌的侵袭和转移机制对于发展个性化的干预措施和治疗方案至关重要。

3.1 miR-21-5p 在 HPV 阳性宫颈癌中高表达,且其敲低可抑制癌细胞迁移和侵袭

miR-21-5p 已被报道在肺癌^[4]、胰腺癌^[17]和乳腺癌^[18]中高表达,促进肿瘤的恶性进展。最近, Orosz E 等研究指出,与 HPV 阴性肿瘤活检系列相比,发现 miR-21-5p、miR-143 和 miR-221-5p 在 HPV 阳性肿瘤组织活检中的 miRNA 表达存在显著差异,在 HPV 阳性病例中,瘤周粘膜显示 miR-21-5p 和 miR-155 的斑片状改变^[19]。本研究发现

HPV 诱导的宫颈癌细胞 miR-21-5p 的表达显著提高,敲低 miR-21-5p 可以抑制 HPV 阳性宫颈癌细胞迁移和侵袭。这些研究结果表明,miR-21-5p 在宫颈癌的治疗中可能扮演着关键角色,它有潜力成为治疗的一个新的分子靶点。

3.2 miR-21-5p 的敲低逆转 HPV 阳性宫颈癌的上皮-间质转化

EMT 是肿瘤发展过程中的一个关键环节,它涉及细胞从上皮细胞形态转化为具有间质特性的细胞。这一过程增强了细胞的侵袭和迁移能力,从而促进了肿瘤的转移^[20]。在这一过程中,包括钙粘蛋白在内的上皮标志物减少或丢失,间质标志物如波形蛋白和纤连蛋白增加。在本实验中,敲低 miR-21-5p 使宫颈癌细胞中 E-cadherin 表达增加,而 N-cadherin 和 Vimentin 的表达降低。这些结果说明 miR-21-5p 是宫颈癌 EMT 过程的关键调控因子,并且 miR-21-5p 的敲低可以逆转 HPV 阳性宫颈癌的 EMT。

3.3 miR-21-5p 通过 PI3K/AKT 信号通路增强 HPV 阳性宫颈癌侵袭和转移

PI3K/AKT 信号通路是细胞内重要的信号传导途径之一,与多种肿瘤的发生发展密切相关^[21]。研究表明,PI3K/AKT 信号通路可以介导肿瘤细胞的 EMT 过程^[22]。如 AKIP1 通过 PI3K/Akt/ICK β 途径促进宫颈癌细胞的 EMT 和转移;积雪草酸通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制宫颈癌细胞增殖、迁移和 EMT 进程。此外,Bossler F 等^[23]还发现 Hsp90 通过 HER2/PI3K/AKT 途径上调 PD-L1 促进 HPV-阳性宫颈癌。本研究发现过表达 miR-21-5p 可以促进 HPV 阳性宫颈癌细胞中 p-PI3K、p-AKT 表达,而敲低 miR-21-5p-inhibitor 可以降低 HPV 阳性宫颈癌细胞中 p-PI3K、p-AKT 表达。因此,本研究推测 HPV 可能诱导 miR-21-5p 通过 PI3K/AKT 途径,促进宫颈癌细胞的 EMT 和肿瘤进展。

3.4 HPV/miR-21-5p/PI3K-AKT 调控促进宫颈癌转移的靶向干预前景

miR-21-5p 的高表达与宫颈癌细胞的恶性行为密切相关,这表明 miR-21-5p 可能成为宫颈癌治疗的一个有效靶点。通过开发能够下调 miR-21-5p 表达的疗法,使用反义 RNA 或 siRNA 技术,可能有助

于抑制宫颈癌的进展。此外,针对 miR-21-5p 的抑制剂可能与现有的治疗手段结合,提高临床治疗效果。

总之,HPV 诱导 miR-21-5p 表达上调,可能激活 PI3K/AKT 信号通路介导 EMT 的过程,从而增强宫颈癌细胞迁移和侵袭的能力。然而,它是否会受到其他方式和其他因素的影响还需要进一步的研究,未来还需结合更多临床资料进行深入探讨。

[参考文献]

- [1]Buskwofie A, David-west G, Clare C A. A review of cervical cancer:incidence and disparities[J]. J Natl Med Assoc,2020,112(2):229-232.
- [2]张诺,张光谋.宫颈癌免疫治疗研究进展[J].新乡医学院学报,2025,42(4):338-344.
- [3]Thakur K,Janjua D,Aggarwal N,et al. Physical interaction between STAT3 and AP1 in cervical carcinogenesis: implications in HPV transcription control[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2023,1869(8):166817.
- [4]Tang J, LI X, Cheng T, et al. miR-21-5p/SMAD7 axis promotes the progress of lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2021,12(17):2307-2313.
- [5]Shen M,Zhou Z, Li B B, et al. Investigation of miR-21-5p key target genes and pathways in head and neck squamous cell carcinoma based on TCGA database and bioinformatics analysis[J]. Technol Cancer Res Treat, 2022, 21:15330338221081245.
- [6]杨翔,陈烨,郑玮,等.转移性宫颈癌细胞衍生的外泌体 miR-21-5p 促进宫颈癌侵袭及转移[J].新医学,2022,53(12):891-898.
- [7]Golestannejad P,Monkaresi M,Zhian Z F, et al. Role of cancer associated fibroblast (CAF) derived miRNAs on head and neck malignancies microenvironment: a systematic review[J]. BMC cancer,2025,25(1):582.
- [8]段情,房爱芳,黄相艳,等.血清 miR-150-5p、miR-196a、miR-21-5p 水平与宫颈癌患者病理参数的相关性[J].中国民康医学,2024,36(12):130-133.
- [9]Xu Y. MiRNA-21-5p accelerates EMT and inhibits apoptosis of laryngeal carcinoma via inhibiting KLF6 expression[J]. Biochem Genet,2023,61(1):101-115.
- [10]Olwal C O, Fabius J M, Zuliani-Alvarez L, et al. Network modeling suggests HIV infection phenocopies PI3K-AKT pathway mutations to enhance HPV-associated cervical cancer[J]. Mol Omics, 2023, 19(7): 538-

- 551.
- [11] Wang J, Hu Y, Gong J, et al. Nicotine activates PI3K/AKT pathway to induce cellular proliferation, invasion, and migration in HPV-16 positive cervical cancer SiHa cells[J]. *J Appl Toxicol*, 2025, 12(3):70019.
- [12] Wu Y, Lin Y, Pan J, et al. NCAPG promotes the progression of lung adenocarcinoma via the TGF- β signaling pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):443.
- [13] Sisodiya S, Singh P, Joshi T, et al. Human papillomavirus-mediated cervical cancer: epigenetic interplay and clinical implications[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16:1633283.
- [14] Fernandes A, Viveros-carreno D, Hoegl J, et al. Human papillomavirus-independent cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(1):1-7.
- [15] Liang L, Zhu Y, Li J, et al. ALKBH5-mediated m6A modification of circCCDC134 facilitates cervical cancer metastasis by enhancing HIF1A transcription[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):261.
- [16] Endale H T, Marlye Y F, Negash H K, et al. MiRNA in cervical cancer: diagnosis to therapy: systematic review [J]. *Heliyon*, 2024, 10(3):e24398.
- [17] Huang H, Li X, Zhang X, et al. DSCR9/miR-21-5p axis inhibits pancreatic cancer proliferation and resistance to gemcitabine via BTG2 signaling[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(12):1775-1788.
- [18] Li N, Wang X, Sun J, et al. miR-21-5p/Tiam1-mediated glycolysis reprogramming drives breast cancer progression via enhancing PFKL stabilization[J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(7):705-715.
- [19] Orosz E, Gombos K, Petrevszky N, et al. Visualization of mucosal field in HPV positive and negative oropharyngeal squamous cell carcinomas: combined genomic and radiology based 3D model [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):40.
- [20] Fontana R, Mestre-Farrera A, Yang J. Update on epithelial-mesenchymal plasticity in cancer progression [J]. *Annu Rev Pathol*, 2024, 19:133-156.
- [21] Chen Y, Chen S, Chen K, et al. Magnolol and 5-fluorouracil synergy inhibition of metastasis of cervical cancer cells by targeting PI3K/AKT/mTOR and EMT pathways[J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(1):94-105.
- [22] 唐津天, 唐润娟, 薛峰, 等. PI3K γ 调控肿瘤相关巨噬细胞表型影响胆管癌细胞 EMT 进程与干性特征[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2024, 33(2):190-196.
- [23] Bossler F, Hoppe-Seyler K, Hoppe-Seyler F. PI3K/AKT/mTOR signaling regulates the virus/host cell crosstalk in HPV-positive cervical cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):2188.
- [专业责任编辑:李 力]
[中文编辑:杨 寅;英文编辑:孙梦菲]