·专题研究：中医药调控 PI3K/AKT 信号通路相关研究·

基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中医药治疗甲状腺癌的作用机制*

向中山[1]，王立祚[2]，张格松[3]，张浩利[1]，向建军[2]

1. 湖北民族大学，湖北 恩施 445000；2. 恩施土家族苗族自治州中心医院，湖北 恩施 445000；
3. 河南中医药大学，河南 郑州 450046

摘要：甲状腺癌是全球常见的内分泌恶性肿瘤，其发病率及病死率逐年增高，且具有很强的隐匿性，在早期不易被识别。磷脂酰肌醇 3－激酶（phosphatidylinositol 3－kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）信号通路可以调控机体内细胞功能，包括细胞的生长、增殖、凋亡、侵袭，并参与肿瘤细胞恶性增殖、转移等过程。中医药通过调控 PI3K/AKT 信号通路，可促使肿瘤细胞周期停滞，从而抑制肿瘤细胞增殖、分化；通过抑制上皮间质转化，从而阻止甲状腺癌细胞侵袭、转移；上调自噬相关蛋白的表达，促进甲状腺癌细胞自噬；纠正甲状腺癌糖代谢紊乱，抑制甲状腺癌的发生发展。

关键词：PI3K/AKT 信号通路；甲状腺癌；细胞增殖；细胞凋亡；细胞自噬；细胞侵袭
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.04.111
中图分类号：R273　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2025）04－0688－07

Action Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Thyroid Cancer Based on PI3K/AKT Signaling Pathway

XIANG Zhongshan[1]，WANG Lizuo[2]，ZHANG Gesong[3]，ZHANG Haoli[1]，XIANG Jianjun[2]

1. Hubei University for Nationalities，Enshi Hubei China 445000；2. Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital，Enshi Hubei China 445000；3. Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Thyroid cancer is a common endocrine malignant tumor in the world，and its morbidity and mortality are increasing year by year，and it is very insidious and not easy to be recognized in the early stage. Phosphatidylinositol 3－kinase（PI3K）/protein kinase B（AKT）signaling pathway can regulate cellular functions in the body，including cell growth，proliferation，apoptosis，invasion，and participate in the process of malignant proliferation and metastasis of tumor cells. By regulating the PI3K/AKT signaling pathway，traditional Chinese medicine（TCM）can induce tumor cell cycle arrest，thus inhibiting tumor cell proliferation and differentiation；inhibit epithelial mesenchymal transition，thus preventing thyroid cancer cells from invasion and metastasis；up－regulate the expression of autophagy－related proteins，thus promoting the autophagy of thyroid cancer cells and correct the disorders of glucose metabolism of thyroid cancer，thus inhibiting the occurrence and development of thyroid cancer.

Key words：PI3K/AKT signaling pathway；thyroid cancer；cell proliferation；cell apoptosis；cell autophagy；cell invasion

甲状腺癌（thyroid cancer，TC）是全球最常见的内分泌恶性肿瘤，其死亡人数超过所有其他内分泌癌的总和[1]，其分子机制尚未完全明确。磷脂酰肌醇 3－激酶（phosphatidylinositol 3－kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）信号通路激活及突变在甲状腺癌的发生发展中至关重要。信号通路指的是生物体内重要的信号传导系统，其在细胞的生长、分化、凋亡过程中起着关键作用[2]。大量研究

* **基金项目**：湖北省中医药管理局面上项目（ZY2023M059）

证实，中医药在防治甲状腺癌方面有着独特的优势，主要体现在调节甲状腺癌细胞的增殖与凋亡、侵袭转移、促进癌细胞自噬、逆转癌细胞耐药等方面[3]。本文通过概述中医药干预 PI3K/AKT 通路及有关靶蛋白治疗甲状腺癌的机制，以期为临床上中医药早期防治甲状腺癌提供更多思路。

PI3K/AKT 信号通路因受体络氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTK）及细胞因子活化，产生磷酸化的酪氨酸残基衍生。PI3K 是一种存在于细胞质中的复合物，可催化 D－3 磷脂酰肌醇的磷酸化[4]。磷酸化 AKT 是 AKT 的活化形式，它可以将一系列下游靶蛋白进行磷酸化，然后调控其功能，最终促进细胞存活。因此，AKT 被广泛认为是一种抗细胞凋亡调节剂[5]。PI3K/AKT 通路是哺乳动物非常重要的细胞内信号通路，与细胞增殖、转化、代谢、运动密切相关。同时也是癌变最重要的信号通路之一[6]。当外来的刺激因子与细胞表面受体结合后便会激活 PI3K，PI3K 将磷脂酰肌醇－4，5－二磷酸（phosphatidylinositol－4，5－bisphosphate，PIP2）转化成肌醇－4，5－三磷酸（phosphatidy linositol－4，5－trisphosphate，PIP3），在 PI3K 依赖性激酶－1（phosphoinositide dependent protein kinase－1，PDK1）及位点 Thr308、Ser473 的协同作用下激活 AKT，使其磷酸化，磷酸化 AKT 可以进入细胞质或细胞核，磷酸化一系列下游靶蛋白，比如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR），mTOR 在 4EBP1 和 S6K1 效应因子的协同作用下激活致癌蛋白，最终促癌形成；同时，磷酸化 AKT 可阻断抑癌基因 TSC1 和 TSC2 结合，产生复合物，其复合物减少可激活 PI3K/AKT 信号通路，最终导致癌症发生发展。

中医并没有甲状腺癌的说法，但根据其临床症状和体征，可以将其归为中医“瘿病”范畴。中医认为，瘿病常发于颈部，病机主要包括情志不畅，忧思过度，喜怒不节，如《诸病源候论》中提到：“瘿者，由忧忿气结所生……而当颈下也[7]。”亦有因环境因素导致者，如《养生方》中提到：“诸山水黑土中出泉流者……常食令人作瘿病[8]。”中医将其分为五类，包括石瘿、肉瘿、筋瘿、血瘿、气瘿。其中石瘿表面高低不平，坚硬如石，推之不移，伴局部疼痛，压迫咽喉者可出现呼吸困难，与现代医学中甲状腺癌十分相似[9]。经过大量临床研究证明，中医药治疗甲状腺癌重视辨证论治，祛邪扶正并重，在减轻患者疾病痛苦、抑制肿瘤复发、提高患者生活质量等方面具有较大的优势。

1　基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中医药抑制甲状腺癌细胞增殖

与正常细胞相比，癌细胞具有恶性增殖的特征，而细胞的增殖与细胞周期密切相关。细胞周期受到多种周期蛋白的调控，其中细胞周期从 G1 阶段准确过渡到 S 阶段是控制真核细胞增殖的关键[10]，而它的失调会促进肿瘤发生，这个过程受到周期蛋白 D1（cyclin D1）的调节[11]。cyclin D1 是一种不稳定的短期蛋白，可以被糖原合成酶激酶－3β（glycogen synthase kinase－3β，GSK－3β）降解，而活化的 AKT 可以磷酸化 GSK－3β，从而阻止其对 cyclin D1 的降解，促进细胞周期从 G1 期过渡到 S 期，加速细胞增殖[12]。所以，下调 PI3K/AKT 信号通路的表达对癌细胞的恶性增殖具有抑制作用，从而抑制肿瘤的生长。

鞣花酸作为一种广泛存在于各种植物中的多酚，在山楂、覆盆子等多种中药中均发现其大量存在。在既往的研究中发现，它可以通过减弱不同癌细胞中参与控制细胞周期和增殖的信号分子或信号通路来发挥其抗肿瘤作用。有研究发现，鞣花酸可以通过抑制 PI3K/AKT 通路来抑制甲状腺未分化癌细胞的增殖[13]。Li 等[14]通过选取 3 个不同的异常基因甲状腺癌细胞系和 1 个正常甲状腺细胞系，发现中药黄连中大量存在的有效成分小檗碱以剂量和时间依赖性方式抑制甲状腺癌细胞的增殖，主要作用机制为通过诱导线粒体凋亡、G0/G1 细胞周期停滞和通过抑制 PI3K/AKT 信号通路来抑制甲状腺癌细胞增殖。Tang 等[15]基于网络药理学，使用 DAVID 进行基因本体和 KEGG 通路富集分析发现，藏红花素通过失活 PI3K/AKT 通路抑制 TC 细胞增殖。Xu 等[16]通过 MTT 测定、细胞集落形成实验和蛋白质印迹法，确定了青蒿琥酯通过抑制 PI3K/AKT 信号通路达到抑制甲状腺癌细胞增殖的作用。

2　基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中医药诱导甲状腺癌细胞凋亡

细胞凋亡指的是为了更好地适应生存环境，为了维持人体内环境的平衡，通过一系列基因的表达及调控发出凋亡信号，使细胞自主、有序地死亡，这是一个正常的生理现象。而肿瘤细胞可使凋亡信号失调，异常激活抗凋亡系统，逃避凋亡，然后不断增殖，从而导致恶性肿瘤发生发展。而 PI3K/AKT 信号通路就是其中最重要的通路之一。如 PI3K/AKT 通路可抑制磷酸化 Ser196，激活半胱天冬酶 3 和半

胱天冬酶 9，从而抑制细胞凋亡；PI3K/AKT 通路可通过磷酸化 Ser184 使促凋亡蛋白 Bax 失活，从而抑制细胞凋亡；PI3K/AKT 可诱导叉头转录因子 -1（forkhead transcription factor -1，FOXO -1）磷酸化，FOXO -1 可进入细胞核并表达以调节细胞周期[17]。由此可以通过负向调控 PI3K/AKT 信号通路来阻断上述机制，诱导癌细胞凋亡。

夏枯草是临床中治疗甲状腺癌的常用中药之一，其主要成分熊果酸经研究证实，在抗肿瘤方面具有相关作用。向润清[18]通过实验研究发现，磷脂酰肌醇 -3 - 激酶催化亚基 α（phosphatidylinositol kinase -3 - catalytic subunit α，PIK3CA）、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（serine/threonine protein kinase，STPK）表达异常时可能同时参与 PI3K/AKT 信号通路的激活，导致甲状腺乳头状癌的发生。PIK3Ca 基因是 PI3K/AKT 信号通路中的一个重要节点，而 UA 可以负向调控 PI3K、AKT 的表达，来诱导甲状腺癌细胞凋亡。王卫红等[19]通过研究证明，葛根素和 PI3K/AKT 信号通路抑制剂 LY294002 均可抑制甲状腺癌细胞活力，诱导癌细胞凋亡，下调 p - AKT 表达，合用效用更显著。同时，葛根素可通过诱导细胞内活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生而促进甲状腺癌细胞的凋亡。刘铁钢等[20]将甲状腺癌 TPC -1 细胞株复苏后进行传代分组，分为空白组、银杏叶低剂量组（5 μmol · L^{-1}）、银杏叶中剂量组（10 μmol · L^{-1}）、银杏叶高剂量组（20 μmol · L^{-1}），发现与空白组比较，银杏叶低、中、高剂量组 PI3K、p - AKT 蛋白和 mRNA 含量均显著降低，且随剂量增加效果更为显著，表明银杏叶提取物能抑制甲状腺癌 TPC -1 细胞株的增殖，可能与调控 PI3K/AKT 信号通路和促进细胞凋亡密切相关，并可见浓度依赖趋势。汪冬梅等[21]通过噻唑蓝检测柚皮苷对 TPC -1 和 SW1736 细胞增殖的影响，发现柚皮苷可调节 miR -34a 基因在甲状腺癌细胞内的表达，抑制 PI3K/AKT 信号通路在细胞内的激活，从而诱导细胞凋亡。Li 等[22]发现，苦参碱可通过 miR -21/张力蛋白同源第 10 染色体丢失的磷酸酶基因（phosphatase and tensin homolog，PTEN）/AKT 信号通路抑制 FTC -133 细胞的生长并诱导细胞凋亡。由此可见，使用中医药调控 PI3K/AKT 信号通路防治甲状腺癌是一种合理的选择。

3　基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中医药促进甲状腺癌细胞自噬

目前，自噬通路与 TC 相关基因是研究自噬与 TC 相互关系的热点话题。人体中与自噬有密切关系的抑癌和致癌基因可作用于自噬通路里的各个环节，导致细胞的自噬功能下调或自噬过度而影响 TC 的发生发展[23]。在目前发现的通过自噬来抗肿瘤的相关信号通路中，最主要的就是 PI3K/AKT 信号通路。PI3K 包括Ⅰ型 PI3K、Ⅱ型 PI3K、Ⅲ型 PI3K。其中Ⅲ型 PI3K 与抑癌基因 Beclin -1 蛋白结合而成的复合物是参与早期细胞自噬及调节自噬的关键因子[24]。而当 AKT 活化后，可调控下游的靶点蛋白，与 PIP3 形成复合体，然后被 PDK1 磷酸化，起到抑制细胞自噬的作用。而 *PENT* 基因编码的蛋白质可以降解 PIP，阻断 AKT 与 PIP3 结合，从而减少其抑制自噬，降低肿瘤发生。

蟾酥是传统中药，蟾蜍灵（Bufalin）是其中的主要活性物质，其在不同种类的癌症治疗中均具有抗肿瘤活性。郝鹏宇[25]通过实验研究发现，Bufalin 可以抑制 BCPAP 细胞的增殖，诱导甲状腺乳头状癌细胞 BCPAP 发生自噬。王哲等[26]通过实验发现，小白菊内酯可以通过抑制甲状腺癌 BCPAP 细胞增殖、降低线粒体膜电位、诱导 ROS 的释放、促进凋亡与自噬水平来发挥抗肿瘤作用。此外有研究发现，山茱萸通过上调 Beclin -1 表达，将微管相关蛋白 1 轻链 3 - Ⅰ（microtubule - associated protein 1 light chain 3 - Ⅰ，LC3 - Ⅰ）转化为 LC3 - Ⅱ以及 LC3 来诱导自噬，促进自噬体形成，从而诱导癌细胞死亡[27]。Wang 等[28]通过 Western blot 检测 FRO 细胞凋亡相关蛋白、自噬相关蛋白的表达以及 ERK 和 AKT 的磷酸化水平，发现黄芩素显著增加了 Beclin -1、Atg5、p62 和 Atg12 的表达，显著降低 p - AKT/AKT 的比值，表明其抑制了 PI3K/AKT 通路，得出结论，黄芩素可通过诱导细胞凋亡和自噬来抑制未分化甲状腺癌细胞的生长。

小柴胡汤为治疗少阳病代表方，主要功效为和解少阳。王坤[29]基于网络药理学研究发现，小柴胡汤主要成分和靶蛋白均具有较高的亲和力，β - 谷甾醇和豆甾醇与 AKT1 具有强烈相互作用，槲皮素、黄芩素和山柰酚与 PI3KCG 具有强烈相互作用。PI3K/AKT 信号通路可能是小柴胡汤活性成分的主要作用通路，小柴胡汤的主要活性成分可以通过抑制 PI3K/AKT 途径促进 TC 细胞自噬相关基因 LC3 和 P62 的表达，促进自噬体的形成，诱导甲状腺癌细胞自噬。

4　基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中医药抑制甲状腺癌细胞侵袭、转移

细胞的侵袭和转移是正常细胞向肿瘤细胞发展的关键过程，也是导致肿瘤治疗失败的主要原因之一。甲状腺癌主要的侵袭转移方式为直接扩散、淋巴转移及血行转移。而 PI3K/AKT 信号通路则通过多种途径促进甲状腺癌细胞的侵袭转移。首先，PI3K/AKT 信号通路激活后，活化的 AKT 可通过增加核转录因子的活性促进甲状腺癌细胞的转运，帮助甲状腺癌细胞进行侵袭；其次，PI3K/AKT 信号通路可以通过激活基质金属蛋白酶来降解细胞外基质，同时上调基质金属蛋白酶的 mRNA 及蛋白水平，从而促使甲状腺癌细胞侵袭转移。因此，要想抑制甲状腺癌细胞侵袭转移，则必须调控 PI3K/AKT 信号通路。

曹宪姣[30]通过细胞实验结果证实，趋化因子 CXCL12 能够促进 TPC－1、BCPAP 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。而夏枯草提取物熊果酸对 TPC－1、BCPAP 细胞具有直接抑制作用，并通过实验验证了 UA 降低 CAFs 特征性蛋白的表达，并降低 CAFS 对趋化因子 CxCL12 的分泌，说明熊果酸通过抑制 PI3K/AKT 信号通路及 CAFs 对趋化因子 CXCL12 的分泌，影响 PTC 细胞的增殖、迁移和侵袭行为。井高静等[31]通过实验研究发现，白藜芦醇可能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路，激活 *Caspase－3* 基因和蛋白的表达，从而抑制相关基因和蛋白的表达，以达到抑制细胞迁移，诱导 TC 细胞凋亡的作用，并且呈浓度依赖性。刘卫国等[32]以人甲状腺乳头状癌细胞作为研究对象，随机分组后采用 MTT 法和 Transwell 实验分别测定各组细胞的增殖和侵袭能力，发现白藜芦醇可能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路，从而抑制甲状腺癌细胞增殖及侵袭能力。余江涛等[33]取 TPC－1 细胞，将 miR－21 过表达质粒 miR－21 mimics 转染至 TPC－1 细胞，随机分组后使用划痕实验检测细胞迁移能力，结果发现，与空白组比较，青蒿琥酯组 miR－21 表达量，24 h、48 h、72 h 吸光度值、迁移率、p－AKT/AKT 表达降低，凋亡率、PTEN 蛋白表达量升高，表明青蒿琥酯可抑制甲状腺癌细胞增殖、迁移，其作用机制可能与下调 miR－21 进一步靶向调控下游 PTEN/AKT 轴表达有关。Du 等[34]通过使用细胞增殖和迁移测定，评估了川陈皮素对 PTC 增殖和迁移表型的影响，根据蛋白质印迹验证了 PI3K/AKT 通路的下调，结果表明，川陈皮素可以通过负向调控 PI3K/AKT 信号通路来抑制 PTC 的增殖和迁移。Zhang 等[35]发现，DNA 甲基转移酶 1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）的过表达促进了 TPC－1 细胞的迁移和 PTEN 的甲基化。而用紫草素处理的 TPC－1 细胞中 PTEN 的蛋白表达水平降低，并通过 DNMT1 敲低而增加，由此得出结论，紫草素可以抑制 DNMT1 表达，降低 PTEN 基因甲基化，增加 PTEN 蛋白表达，从而抑制 TPC－1 细胞迁移。

上皮间质转化（epithelial－mesenchymal transition，EMT）是上皮细胞转化为间质细胞的过程，EMT 后细胞的黏附性和极性降低，从而导致细胞的侵袭性和迁移性增强，因此抑制细胞 EMT 对恶性肿瘤的治疗具有重要意义[36]。研究发现，姜黄素可以通过下调 *TGF－β1* 基因来抑制诱导 EMT，从而抑制人甲腺乳头状癌 BCPAP 细胞转移，其中 *TGF－β1* 基因诱导 EMT 与 PI3K/AKT 通路密切相关[37]。小白菊内酯可能通过下调 TGF－β 的表达和抑制 Smad3 的磷酸化，逆转 EMT 发生，从而降低甲状腺癌 TPC－1 细胞的侵袭、迁移能力[38]。Xie 等[39]通过网络药理学分析发现，水飞蓟宾处理 PTC 时，FN1/AKT 信号通路被阻断，CCND1 表达降低，E－钙黏蛋白表达显著升高，证明水飞蓟宾通过改变 AKT 信号通路和抑制 EMT 过程来抑制 PTC 细胞增殖、转移和侵袭。

微小 RNA（micro RNA）是可通过调节 EMT 激活信号通路参与肿瘤转移的重要分子因子，可调控各种抑癌及原癌基因的表达[40]。miRNA 通过 PI3K/AKT 信号转导在调节甲状腺肿瘤细胞迁移中起关键作用。其中，miRNA－494 被推测为致癌基因，作为肿瘤启动子在癌组织中高表达，促进癌细胞增殖、侵袭和迁移。而抑癌基因 PTEN 为其靶标，与 miRNA－494 的表达呈负相关，可逆转 miRNA－494 的促癌作用，通过抑制 PI3K/AKT 信号通路发挥抑癌作用[41]。四海舒郁丸是中医治疗瘿病的常见方剂，主要药物为青木香、陈皮、海蛤粉，具有理气舒郁，化痰消瘿的功效。陈茜茜等[42]研究发现，四海舒郁丸干预后 miRNA－494－5p、mRNA 相对表达量降低，而靶基因 PTEN、mRNA 相对表达量上调。同时，随着含药血清浓度的增加，PTEN 的表达增加，明显下调 PI3K/AKT 的表达，从而抑制癌细胞侵袭、迁移。

5　基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中医药逆转甲状腺癌耐药

目前，化疗仍是肿瘤治疗的主要手段之一。化

疗的主要作用机制体现在调节细胞周期的各个时期，从而达到抑制或杀死肿瘤细胞的作用。但绝大部分化疗患者后期都会出现药物耐药情况。肿瘤产生药物耐药的机制很多，其中最直接的表现就是肿瘤细胞通过物理机制阻断或者限制抗肿瘤药物发挥作用。包括促使药物外流增加、促使药物摄取减少等。PI3K/AKT 信号通路可以调控细胞周期，这与化疗药物的治疗作用机制十分契合，故可以通过调控该信号通路，逆转肿瘤耐药，从而加强化疗药物对肿瘤细胞的治疗作用。

聂旭阳等[43]发现，PI3K/AKT/mTOR 信号通路是调节肿瘤耐药性的途径之一，而小檗碱可抑制该通路发挥逆转耐药的作用。左金丸是中医疏肝和胃代表方，主要药物组成为吴茱萸和黄连，现代研究表明，其可以通过抑制 AKT 磷酸化，进而调控 PI3K/AKT 信号通路以逆转耐药[44]。肠胃清口服液为上海中医药大学范忠泽教授经验方，既往研究表明，其可以逆转肿瘤耐药并抑制 PI3K/AKT 信号通路[45]。Qi 等[46]研究发现，传统中药红景天可以增加阿霉素的细胞活性抑制作用，二者联合用药可以逆转肿瘤耐药，主要作用机制为调控 PI3K/AKT 信号通路，且红景天具有极强的安全性及保护心脏作用。研究表明，红景天可能是一种用于治疗多重耐药肿瘤的新型化学增敏剂。

6　基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中医药改善甲状腺癌糖代谢紊乱

葡萄糖代谢是机体的主要物质代谢，包括糖酵解途径、磷酸戊糖途径、丝氨酸生物合成途径等途径。而肿瘤的发生发展也需要巨大的能量支撑。有研究表明，肿瘤细胞能通过重编程葡萄糖代谢来解决所需要的能量问题。比如肿瘤细胞，无论是在有氧还是无氧的环境下皆能表现出活跃的糖酵解现象。这就导致甲状腺癌细胞即使处于缺氧状态，也可以通过这一途径获得适合自身发生发展的环境及能量。

而 PI3K/AKT 信号通路虽然主要调节癌细胞增殖和分化，也可直接调节氧化磷酸化、细胞葡萄糖摄取和有氧糖酵解过程的活性[47]。甲状腺癌细胞依靠葡萄糖激活 PI3K/AKT 通路，并通过 AKT 调节葡萄糖转运蛋白的表达，增强葡萄糖摄入并促进磷酸果糖激酶活性，促进乳酸的增加以满足自身发生发展需要。故通过阻断 PI3K/AKT 信号通路以改善糖代谢紊乱可能是抑制甲状腺癌发生发展的潜在机制。

江燕妮等[48]发现，吴茱萸碱可通过下调 PI3K/AKT 信号通路相关基因的表达，抑制糖代谢通路，进而发挥抗肿瘤活性。刘雨彤[49]发现，经过茯苓多糖给药干预后，肿瘤细胞的糖脂代谢相关基因的 mRNA 表达水平明显下调，具体机制与介导 PI3K/AKT 信号通路中的蛋白表达有关。Zhang 等[50]发现，传统中药高良姜中的有效成分二芳基庚烷化合物通过调节 PI3K/AKT 通路改善肿瘤细胞的氧化应激和葡萄糖代谢，从而发挥其抗肿瘤作用。由此可以看出，中医药通过调节 PI3K/AKT 通路改善甲状腺癌糖代谢紊乱具有一定的效果，或许可以成为未来抗甲状腺癌的重要治疗手段。

7　小结与展望

综上所述，中医药通过调控 PI3K/AKT 信号通路在抑制甲状腺癌细胞增殖、凋亡、侵袭转移、促进癌细胞自噬、逆转癌细胞耐药方面具有独特作用。同时，现阶段也存在着许多不足：(1)大部分文献是基于网络药理学和动物实验及细胞实验进行论述，缺乏有力的临床数据及循证医学数据支撑；(2)大部分是以单味中药对某段基因或者蛋白的作用为主要研究方向，而缺乏经典药对甚至是经典方剂的相关研究。

甲状腺癌分为三大组织学类型：分化型甲状腺癌、甲状腺髓样癌、未分化甲状腺癌[51]。目前，细针穿刺活检是诊断甲状腺癌最可靠、常用和公认的方法。随着穿刺活检技术的普及，越来越多的甲状腺癌更早地被发现，其中，女性发病率高于男性。而随着越来越多的甲状腺癌被确诊，过度诊疗带来的一系列问题也随之浮现，如不必要的手术(可能出现并发症)、高昂的手术费用、因癌症带来的心理影响以及术后长期服药给患者带来生活质量的下降。实际上，甲状腺癌绝大部分都是分化型癌症，大部分都生长缓慢，发生侵袭和转移的概率很低，此时应避免不必要或创伤性太大的治疗方式，完全可以通过观察处理或服用中药进行治疗。中医药用于防治甲状腺癌的治疗方案很多，通过中医药调控信号通路来防治甲状腺癌的研究也远远不止本文所述内容。本文所述只是中医药基于甲状腺癌发生发展，干预其中一条信号通路的研究进展。中医药治疗甲状腺癌及相关疾病在临床上早已取得确切疗效，在提高患者生活质量方面也有着良好的效果，在甲状腺癌防治中占据重要地位。

参考文献：

[1]CHEN D W, LANG B H H, MCLEOD D S A, et al. Thyroid cancer[J]. Lancet, 2023, 401(10387): 1531 – 1544.
[2]TAN A C. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in non – small cell lung cancer(NSCLC)[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(3): 511 – 518.
[3]徐琪玥，单静怡，朱凌宇，等. 中医药治疗甲状腺癌研究概况[J]. 河南中医，2023，43(2)：304 – 308.
[4]JIN S, BORKHUU O, BAO W, et al. Signaling pathways in thyroid cancer and their therapeutic implications[J]. J Clin Med Res, 2016, 8(4): 284 – 296.
[5]LEANDRO – GARCIA L J, LANDA I. Mechanistic insights of thyroid cancer progression[J]. Endocrinology, 2023, 164(9): 118.
[6]DENG Z M, XU M, DING Z H, et al. ID2 promotes tumor progression and metastasis in thyroid cancer[J]. Endocrine, 2024, 84(3): 1051 – 1063.
[7]郝菲菲. 甲状腺癌的中医文献研究[D]. 济南：山东中医药大学，2021.
[8]夏仲元. 甲状腺癌中医药诊治的现状与未来[J]. 北京中医药大学学报，2022，45(4)：353 – 359.
[9]张雪婷，王菊勇. 中医药对甲状腺癌术后并发症的治疗进展[J]. 深圳中西医结合杂志，2023，33(10)：128 – 131.
[10]COSETTA B, JAN M S, ROBERTUS A M. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases[J]. Nature reviews Molecular cell biology, 2013, 14(8): 518 – 528.
[11]GAO X L, LEONE G W, WANG H Z. Cyclin D – CDK4/6 functions in cancer[M]. Amsterdam: Elsevier, 2020: 147 – 169.
[12]YUAN Y, FAN Y, GAO Z, et al. SHP2 promotes proliferation of breast cancer cells through regulating Cyclin D1 stability via the PI3K/AKT/GSK3β signaling pathway[J]. Cancer Biol Med, 2020, 17(3): 707 – 725.
[13]XIANG L M, ZHI H C, HUI S, et al. Ellagic acid inhibits cell proliferation, migration, and invasion of anaplastic thyroid cancer cells via the Wnt/β – catenin and PI3K/AKT pathways[J]. Acta Biochimica Polonica, 2023, 70(1): 109 – 115.
[14]LI L, WANG X C, SHARVAN R, et al. Berberine could inhibit thyroid carcinoma cells by inducing mitochondrial apoptosis, G0/G1 cell cycle arrest and suppressing migration via PI3K – AKT and MAPK signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1225 – 1231.
[15]TANG Y, YANG H, YU J S, et al. Network pharmacology – based prediction and experimental verification of the involvement of the PI3K/AKT pathway in the anti – thyroid cancer activity of crocin[J]. Arch Biochem Biophys, 2023, 743: 109643.
[16]XU Z W, LIU X J, ZHUANG D P. Artesunate inhibits proliferation, migration, and invasion of thyroid cancer cells by regulating the PI3K/AKT/FKHR pathway[J]. Biochem Cell Biol, 2022, 100(1): 85 – 92.
[17]LIN H Y, CHIN Y T, YANG Y C, et al. Thyroid hormone, cancer, and apoptosis[J]. Compr Physiol, 2016, 6(3): 1221 – 1237.
[18]向润清. 夏枯草提取物中熊果酸抑制甲状腺乳头状癌细胞 TPC – 1 增殖的实验研究[D]. 昆明：云南中医药大学，2020.
[19]王卫红，王贵锋，王丽，等. 葛根素调控 PI3K/AKT 信号对甲状腺癌细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 中药材，2018，41(10)：2438 – 2441.
[20]刘铁钢，闻春艳，申铉三. 银杏叶提取物对甲状腺癌细胞 PI3K/AKT 信号通路的影响及意义[J]. 中国老年学杂志，2020，40(2)：410 – 412.
[21]汪冬梅，刘丹，郝凤杰，等. 柚皮苷通过 miR – 34a 下调 MET 表达并抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活调控甲状腺癌细胞增殖和凋亡[J]. 中国老年学杂志，2021，41(18)：4056 – 4063.
[22]LI Q, ZHANG S, WANG M, et al. Downregulated miR – 21 mediates matrine – induced apoptosis via the PTEN/AKT signaling pathway in FTC – 133 human follicular thyroid cancer cells[J]. Oncol Lett, 2019, 18(4): 3553 – 3560.
[23]BO Y S, YUAN S C, BIN R L. The new insights into autophagy in thyroid cancer progression[J]. Journal of Translational Medicine, 2023, 21(1): 413.
[24]KIMMELMAN A C, WHITE E. Autophagy and tumor metabolism[J]. Cell Metab, 2017, 25(5): 1037 – 1043.
[25]郝鹏宇. 蟾蜍灵对甲状腺乳头状癌 BCPAP 细胞自噬作用的影响[D]. 承德：承德医学院，2023.
[26]王哲，王佳贺. 小白菊内酯对人甲状腺癌细胞 BCPAP 增殖及自噬的影响[J]. 现代肿瘤医学，2019，27(22)：3939 – 3943.
[27]AEYUNG K, NAM – HUI Y, YEUL J M. Samsoeum, a traditional herbal medicine, elicits apoptotic and autophagic cell death by inhibiting AKT/mTOR and activating the JNK pathway in cancer cells[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2013, 13(1): 233.
[28]WANG M, QIU S, QIN J. Baicalein induced apoptosis and autophagy of undifferentiated thyroid cancer cells by the ERK/PI3K/AKT pathway[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(6): 3341 – 3352.
[29]王坤. 基于网络药理学与体外实验探讨小柴胡汤对甲状腺癌的药理作用机制[D]. 武汉：华中科技大学，2022.

[30]曹宪姣. 熊果酸通过 CAFs 抑制甲状腺乳头状癌细胞的增殖、迁移和侵袭的研究[D]. 济南:山东中医药大学,2021.
[31]井高静,傅松波,马小妮,等. 白藜芦醇对甲状腺乳头状癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响及其机制研究[J]. 兰州大学学报:医学版,2021,47(6):17 - 21.
[32]刘卫国,张情,侯俊杰,等. 白藜芦醇对人甲状腺乳头状癌细胞 IHH4 细胞恶性生物学特征及 PI3K/AKT 信号通路影响[J]. 广西医科大学学报,2021,38(9):1647 - 1653.
[33]余江涛,段鑫鑫,霍青峰. 青蒿琥酯通过调节 miR - 21/PTEN/AKT 轴对甲状腺癌细胞增殖、迁移及凋亡的影响[J]. 实用癌症杂志,2023,38(11):1754 - 1759.
[34]DU Q J,LI Q,ZHOU R H,et al. An investigation into the mechanism of nobiletin′s inhibition of papillary thyroid cancer using network pharmacology analysis and experimental pharmacology[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2023,27(4):1553 - 1564.
[35]ZHANG Y,SUN B,HUANG Z,et al. Shikonin inhibites migration and invasion of thyroid cancer cells by downregulating DNMT1[J]. Med Sci Monit,2018,24:661 - 670.
[36]PASTUSHENKO I,BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis[J]. Trends Cell Biol,2019,29(3):212 - 226.
[37]BAHRAMI A,MAJEED M,SAHEBKAR A. Curcumin:a potent agent to reverse epithelial - to - mesenchymal transition[J]. Cell Oncol,2019,42(4):405 - 421.
[38]张文婧,王佳贺. 小白菊内酯对甲状腺癌 TPC - 1 细胞增殖、迁移和侵袭的影响及机制[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(2):185 - 189.
[39]WEN J X,HUA S L,QIANG L,et al. Network pharmacological analysis and experimental validation of the effects of silybin on proliferation,migration,and immunotherapy of papillary thyroid cancer[J]. Endocrine,Metabolic & Immune Disorders Drug Targets,2023,21(3):18 - 22.
[40]BEHBAHANI G D,GHAHHARI N M,JAVIDI M A,et al. MicroRNA - mediated post - transcriptional regulation of epithelial to mesenchymal transition in cancer[J]. Pathol Oncol Res,2017,23(1):1 - 12.
[41]XIAO H,ZHENG Y,CHEN J,et al. miR - 198 inhibits proliferation,invasion and migration of ovarian cancer cells by regulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Acta Biochim Pol,2021,68(4):673 - 677.
[42]陈茜茜,伊琳,顾远晖,等. 四海舒郁丸介导 miRNA - 494 对甲状腺乳头状癌细胞的干预作用[J]. 甘肃农业大学学报,2024,59(2):8 - 16.
[43]聂旭阳,高笑男,高敬林,等. 小檗碱逆转肿瘤多药耐药的研究进展[J]. 中国药理学通报,2023,39(2):219 - 224.
[44]SUI H,PAN S F,FENG Y,et al. Zuo Jin Wan reverses P - gp - mediated drug - resistance by inhibiting activation of the PI3K/AKT/NF - κB pathway[J]. BMC Complement Altern Med,2014,14:279.
[45]SUI H,ZHU H R,WU J,et al. Effects of Jianpi Jiedu Recipe on reversion of P - glycoprotein - mediated multidrug resistance through COX - 2 pathway in colorectal cancer[J]. Chin J Integr Med,2014,20(8):610 - 617.
[46]QI Z,XU N,LI L,et al. Salidroside promotes sensitization to doxorubicin in human cancer cells by affecting the PI3K/AKT/HIF signal pathway and inhibiting the expression of tumor - resistance - related proteins[J]. Journal of natural products,2022,85(1):50 - 56.
[47]LI S D,MIN W,JIA Z Z,et al. The potential role of reprogrammed glucose metabolism:an emerging actionable codependent target in thyroid cancer[J]. Journal of Translational Medicine,2023,21(1):735 - 735.
[48]江燕妮. 吴茱萸碱干预肿瘤特异糖代谢研究[D]. 广州:广州中医药大学,2015.
[49]刘雨彤. 茯苓多糖通过 LEP/SREBP1/FASN 途径影响乳腺癌细胞增殖的机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2023.
[50]ZHANG X G,LIU A X,ZHANG Y X,et al. A diarylheptanoid compound from Alpinia officinarum Hance ameliorates high glucose - induced insulin resistance by regulating PI3K/AKT - Nrf2 - GSK3β signaling pathways in HepG2 cells[J]. J Ethnopharmacol,2022,295:115397.
[51]VASKO V. Thyroid cancer:focus on invasion and metastasis mechanisms,therapeutic target and drug treatment[J]. Cancers,2023,15(19):47 - 62.

收稿日期:2024 - 10 - 11
作者简介:向中山(1997 -),男,土家族,湖北恩施人,硕士研究生,研究方向:中医治疗内科疾病的临床研究。
通信作者:向建军(1971 -),主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:中医治疗内科疾病的临床研究。E - mail:344474640@qq.com

编辑:孙铮