

# 自噬相关蛋白 ULK1 与 Raptor、Rictor 在不同宫颈组织的表达及临床意义

高敏<sup>1</sup>, 陆晓媛<sup>2\*</sup>, 孙洁芸<sup>2</sup>

(1. 徐州医科大学研究生院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属医院妇科, 江苏 徐州 221002)

**摘要:目的** 研究不同宫颈组织中丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 ULK1 与 Raptor、Rictor 蛋白表达水平,并探讨其意义。**方法** 选取宫颈癌组织 95 例、宫颈鳞状上皮高级别病变(HSIL)组织 30 例、宫颈鳞状上皮低级别病变(LSIL)组织 30 例和慢性宫颈炎组织 30 例。采用免疫组织化学方法检测各组宫颈组织中 ULK1 与 Raptor、Rictor 的表达情况,并分析该指标与宫颈癌临床病理参数的关系。**结果** ULK1 与 Raptor、Rictor 在不同宫颈组织中表达,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ULK1 与 Raptor、Rictor 在宫颈癌组织中表达水平呈负相关( $r=-0.640$ 、 $-0.687$ ,  $P<0.05$ )。ULK1、Raptor、Rictor 表达与组织分化程度、FIGO 分期、组织类型有关( $P<0.05$ )。ULK1 阳性表达患者的总生存率短于阳性表达患者,Raptor 与 Rictor 阳性表达患者的总生存率短于阴性表达患者( $P<0.05$ )。FIGO 分期、组织类型、组织分化程度及 ULK1、Raptor、Rictor 阳性表达是宫颈癌患者预后影响因素( $P<0.05$ ),组织分化程度、淋巴结转移及 Rictor 是宫颈癌预后危险因素,ULK1 是宫颈癌预后的独立保护因素( $P<0.05$ )。**结论** ULK1 与 Raptor、Rictor 表达与不同宫颈病变的发生、发展及预后有关,有望成为宫颈病变进展和预后的有效预测指标。

**关键词:** 宫颈癌;自噬相关蛋白 ULK1;Raptor;Rictor;免疫组织化学

**中图分类号:** R711.74 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2022)12-0931-06

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3882.2022.12.013

## Expression of autophagy-related proteins ULK1, Raptor and Rictor in different cervical tissues and its clinical significance

GAO Min<sup>1</sup>, LU Xiaoyuan<sup>2\*</sup>, SUN Jieyun<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;

2. Department of Obstetrics, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of serine/threonine protein kinase ULK1, Raptor, and Rictor protein in different cervical tissues and explore its significance. **Methods** A total of 95 patients with cervical cancer, 30 patients with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), 30 patients with low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and 30 patients with chronic cervicitis were selected. The expression of ULK1, Raptor, and Rictor in cervical tissue was detected by immunohistochemistry. The relationship between these three indicators and the clinicopathological features of cervical cancer was analyzed. **Results** The expression of ULK1, Raptor and Rictor in different cervical tissues were statistically different( $P<0.05$ ). ULK1 was negatively related with the expression of Raptor and Rictor in cervical cancer tissues ( $r=-0.640$  and  $-0.687$ ,  $P<0.05$ ). The expression of ULK1, Raptor, and Rictor was related with the degree of tissue differentiation, FIGO stage, and tissue type ( $P<0.05$ ). Patients with negative ULK1 expression showed shorter overall survival than those with positive expression, while patient with positive Raptor and Rictor expression showed shorter overall survival than those with negative expression ( $P<0.05$ ). FIGO stage, tissue type, degree of tissue differentiation and positive expression of ULK1, Raptor and Rictor were the factors influencing the prognosis of patients with cervical cancer ( $P<0.05$ ). The degree of tissue differentiation, lymph node metastasis and Rictor were risk factors for cervical cancer prognosis, while ULK1 was an independent protective factor for the prognosis of cervical cancer ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The expression of ULK1, Raptor, and Rictor are associated with the occurrence, progression and prognosis of different cervical lesions and can be used as effective predictors of cervical lesion progression and progn-

**基金项目:**江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX202023)

\* 通信作者, E-mail: 18052268119@189.cn

sis.

**Key words:** cervical cancer; autophagy-associated protein ULK1; Raptor; Rictor; immunohistochemistry

宫颈癌是全世界女性中第四大最常见的恶性肿瘤。在发展中国家,宫颈癌的发生率和病死率仍在持续上升<sup>[1]</sup>,中国的宫颈癌发病率高于全球平均水平,新发病例和死亡病例居世界前列<sup>[2]</sup>。因此,明确宫颈癌的发生、发展和转移机制,对于早期发现、预防和治疗宫颈癌以及提高患者生存率和长期生存质量具有重要的临床和社会意义。

细胞自噬是溶酶体介导的蛋白降解途径,目前普遍认为自噬是一种防御与应激状态下的调控机制<sup>[3]</sup>,丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 ULK1(unc-51 样激酶 1)是自噬启动及调节的重要标志物,与细胞自噬活性表达相关<sup>[4]</sup>。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)处在 PI3K/AKT/mTOR 通路下游,在调控细胞生长、凋亡、自噬等方面具有重要作用。mTOR 以 mTORC1 以及 mTORC2 两种复合物形式存在,在调控细胞生长代谢不同方面发挥作用,其核心分子分别为 Raptor、Rictor<sup>[5]</sup>。证据<sup>[6]</sup>表明,细胞自噬及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路与多种癌症的发生发展密切相关,也是肿瘤化疗耐药及放疗拮抗的原因,但目前有关这 3 个蛋白在宫颈癌中的研究较少。靶向治疗在宫颈癌治疗中地位显著提高,但宫颈癌中有关自噬靶向治疗的研究甚少。因此,本研究采用免疫组化法检测自噬相关蛋白 ULK1 与 Raptor、Rictor 在不同宫颈组织中的表达水平,分析其表达与宫颈癌患者预后的关系,思考调控其相关蛋白因子是否可以给诊断和防治宫颈癌带来新的思路。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 选择徐州医科大学附属医院 2016 年 1 月—2017 年 8 月收治患者的宫颈组织蜡块共 185 例。其中宫颈鳞癌组织 76 例,宫颈腺癌 19 例,年龄 40~69 岁,平均 53.4 岁;子宫颈高级别鳞状上皮内病变组织(HSIL)30 例,年龄 40~70 岁,平均 54.6 岁;子宫颈低级别鳞状上皮内病变组织(LSIL)30 例,年龄 41~70 岁,平均 54.1 岁;慢性宫颈炎组织 30 例,年龄 41~70 岁,平均 56.2 岁。纳入标准:①所有病例均经病理证实;②临床资料完善;③可进行术后随访。排除标准:①来自于其他系统转移癌;②首次治疗为放疗、化疗或者内分泌治疗。宫颈癌的诊断参照 2018 国际妇产科联盟(FIGO)分期<sup>[7]</sup>,子宫颈高级别以及低级别鳞状上皮内病变的诊断参

照 2019 美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)关于宫颈癌筛查和子宫颈癌癌前病变的风险管理共识指南<sup>[8]</sup>。本研究获得徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会审批(XYFY2022-KL150-01)。

1.2 随访 对 95 例宫颈癌患者进行随访,包括电话询问、门诊就诊,随访项目包括生活质量、是否进行辅助治疗(放化疗及免疫治疗)等。随访截至 2022 年 8 月。

1.3 实验方法 免疫组化按照 EnVision 法进行。将不同宫颈组织石蜡切片标本置于 70 ℃烘箱中 1 h;分别将各组宫颈组织在室温下经过二甲苯(分别放入 3 次,每次 10 min)以及梯度乙醇(分别经过无水乙醇、90%乙醇、80%乙醇、70%乙醇各 5 min)脱蜡水化;柠檬酸钠缓冲液(pH 6.0)修复抗原,放入热锅中 15 min,而后室温下自然冷却;3%过氧化氢室温孵育灭活 10 min;一抗(ULK1 抗体、Raptor 抗体以及 Rictor 抗体)4 ℃孵育过夜;37 ℃孵育二抗;DAB 对比显色,阴性对照中 PBS 缓冲液替代一抗;碱性溶液返蓝;常规脱水、中性树脂胶封片、最后阅片。其中 ULK1、Raptor 兔多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司,Rictor 兔多克隆抗体购自武汉 elabscience 公司。

1.4 实验结果判读 阳性结果为 ULK1、Raptor 以及 Rictor 在细胞质中出现棕黄色颗粒。由 2 位富有经验的病理学专家采用双盲法进行鉴定,高倍镜下随机选择 10 个视野,观察视野中阳性细胞占总计数细胞的百分比和染色深浅,最终结果将 2 个项目相乘,总得分>3 为阳性表达,≤3 为阴性表达。其中第 1 项为阳性细胞百分比:≤5%0 分,6%~25%1 分,26%~50%2 分,51%~75%3 分,>75%4 分;第 2 项为染色颜色深浅:0 分无染色,细胞质中出现浅黄色记 1 分,2 分深黄色,3 分深褐色。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 25.0 对数据进行处理与分析。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验;ULK1、Raptor、Rictor 之间的相关性分析采用 Spearman 相关分析法;Kaplan-Meier 曲线分析与宫颈癌预后的关系;COX 回归分析法分析影响预后的危险因素。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同宫颈组织中 ULK1 与 Raptor、Rictor 阳性

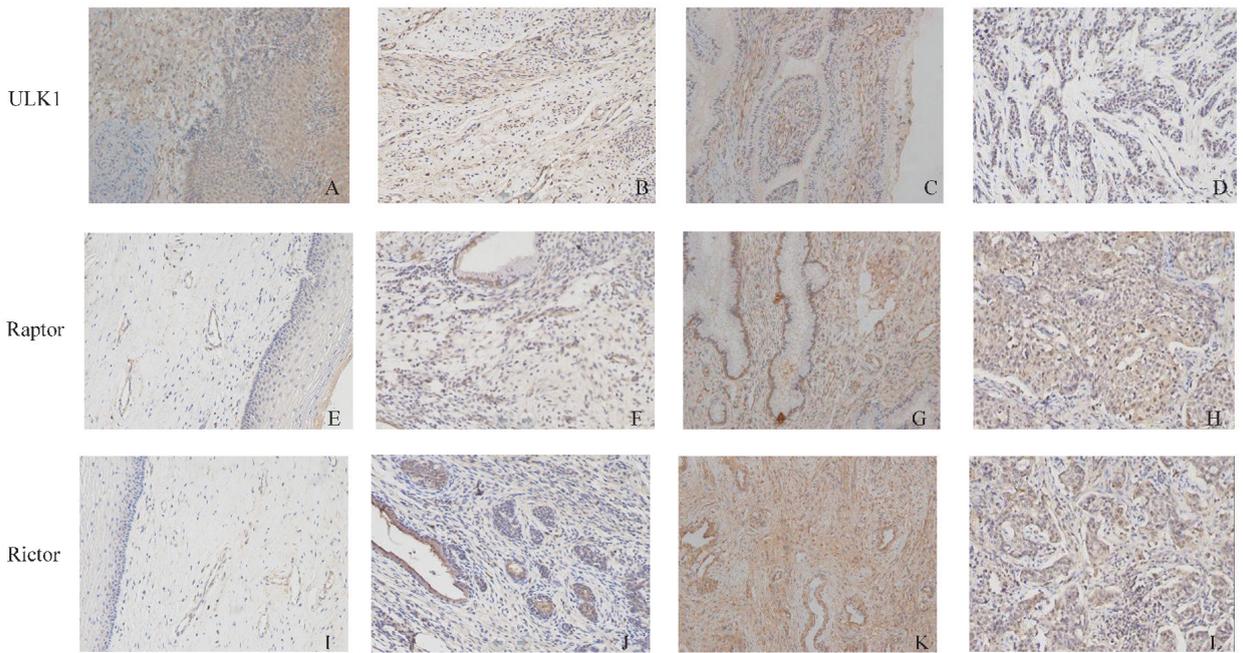
表达情况 宫颈癌组中 ULK1 蛋白表达阳性率低于其他 3 组;Raptor、Rictor 蛋白在宫颈癌组中的阳性表达高于其他 3 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),

见表 1。ULK1 与 Raptor、Rictor 蛋白在不同宫颈组织的表达情况见图 1。

表 1 不同宫颈组织中 ULK1 与 Raptor、Rictor 阳性率比较[例(%)]

宫颈组织	n	ULK1 阳性	Raptor 阳性	Rictor 阳性
慢性宫颈炎组	30	22(73.33)*	4(13.33)*	6(20.00)*
LSIL 组	30	19(63.33)*	6(20.00)*	9(30.00)*
HSIL 组	30	20(66.67)*	5(16.67)*	8(26.67)*
宫颈癌组	95	17(17.89)	62(65.26)	65(68.42)

与宫颈癌组比较;\*  $P<0.05$



A、E、I. 慢性宫颈炎组织;B、F、J. LSIL 组织;C、G、K. HSIL 组织;D、H、L. 宫颈癌组织

图 1 ULK1、Raptor、Rictor 在各宫颈组织中的表达情况( $\times 200$ )

2.2 ULK1 与 Raptor、Rictor 表达与宫颈癌临床病理参数的关系 ULK1 与 Raptor、Rictor 阳性表达与

宫颈鳞癌 FIGO 分期、组织分化程度、组织学类型有关( $P$  均 $<0.05$ )。见表 2。

表 2 ULK1 与 Raptor、Rictor 阳性表达情况与宫颈癌临床病理参数的关系

临床病理参数	n	ULK1 阳性		Raptor 阳性		Rictor 阳性					
		$\chi^2$	P	$\chi^2$	P	$\chi^2$	P				
年龄	<60 岁	66	12	0.012	0.912	43	0.001	0.972	46	0.163	0.687
	$\geq 60$ 岁	29	5			19			19		
FIGO 分期	I	52	15	9.378	0.002	26	11.806	0.001	29	8.511	0.004
	II—III	43	2			36			36		
组织类型	鳞癌	76	2	55.170	0.000	59	25.642	0.000	62	30.449	0.000
	非鳞癌	19	15			3			3		

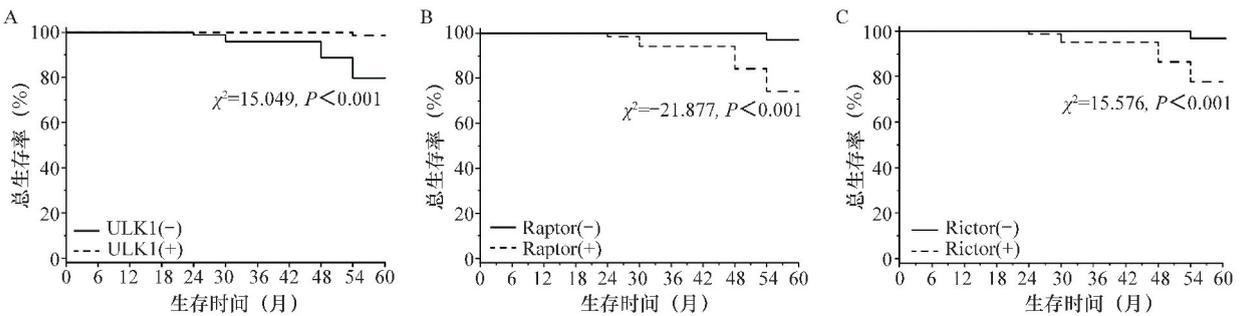
续表 2

临床病理参数		<i>n</i>	ULK1 阳性	$\chi^2$	<i>P</i>	Raptor 阳性	$\chi^2$	<i>P</i>	Rictor 阳性	$\chi^2$	<i>P</i>
组织分化程度	高分化	56	0	29.730	0.000	56	72.606	0.000	56	62.959	0.000
	中低分化	39	17			6			9		
淋巴结转移	是	13	1	0.414	0.520	12	3.575	0.054	12	2.780	0.094
	否	82	16			50			53		
肿瘤直径 (cm)	<4	37	5	0.792	0.374	26	0.670	0.413	28	1.476	0.224
	≥4	58	12			36			37		
浸润肌层深度	<1/2	33	5	0.259	0.611	22	0.044	0.834	22	0.072	0.788
	≥1/2	62	12			40			43		

2.3 宫颈癌组织中 ULK1 与 Raptor、Rictor 的相关性分析 宫颈癌组织中 ULK1 与 Raptor、Rictor 表达呈负相关(*r* 分别为 -0.640、-0.687, *P* 均 < 0.05), Raptor 与 Rictor 表达呈正相关(*r* = 0.931, *P* < 0.05)。

预后的关系 对 95 例宫颈癌患者进行门诊、电话等多种方式随访。ULK1 阴性表达者的总生存率短于阳性表达者 (*P* < 0.05), Raptor 与 Rictor 阳性表达者的总生存率短于阴性表达者 (*P* < 0.05)。见图 2。

2.4 ULK1 与 Raptor、Rictor 的表达与宫颈癌患者



A. ULK1 表达与总生存率关系; B. Raptor 表达与总生存率关系; C. Rictor 表达与总生存率关系

图 2 ULK1 与 Raptor、Rictor 表达与总生存率关系

2.5 ULK1 与 Raptor、Rictor 表达与宫颈癌患者生存及预后的关系 影响宫颈癌患者预后的因素有组织学类型、组织分化程度、FIGO 分期及 ULK1、Rap-

tor、Rictor 阳性表达。见表 3。宫颈癌预后危险因素包括组织分化程度、淋巴结转移及 Rictor 阳性表达, ULK1 是宫颈癌预后的独立保护因素。见表 4。

表 3 宫颈癌患者预后单因素分析结果

临床特征	HR (95% CI)	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值
ULK1	0.45 (0.25-0.79)	7.6	<0.05
Raptor 阳性表达	3.8 (2.2-6.6)	23.0	<0.05
Rictor 阳性表达	2.5 (1.5-4.2)	12.0	<0.05
年龄	1.0 (1.0-1.0)	1.1	0.29
FIGO 分期	2.5 (1.5-4.1)	13.0	<0.05

续表 3

临床特征	HR(95%CI)	Wald $\chi^2$	P 值
组织学类型	2.1(1.2-3.7)	7.1	<0.05
组织分化程度	5.6(2.9-11.0)	27.0	<0.05
淋巴结转移	4.1(1.0-18.0)	3.6	0.06
肿瘤直径	1.0(0.9-1.2)	0.0	0.94
浸润深度	1.0(0.4-2.3)	0.05	0.99

表 4 宫颈癌患者预后多因素分析结果

临床特征	HR(95%CI)	Wald $\chi^2$	P 值
ULK1	0.25(0.06~1.05)	2.32	<0.05
Rictor 阳性表达	2.99(1.03~8.65)	2.02	<0.05
组织分化程度	23.85(4.19~135.81)	3.57	<0.05
淋巴结转移	21.31(2.38~191.08)	2.73	<0.05

### 3 讨论

宫颈癌是全球女性中常见的恶性肿瘤。经济发展水平较落后的国家及地区缺乏有效的筛查工具和策略,其发病率及死亡率仅次于乳腺癌<sup>[9]</sup>。

ULK1 是 ATG1 的直系同源基因,定位在哺乳动物细胞质中,与 ATG13、FIP200、ATG101 共同组成 ULK1 复合物,在自噬启动及进展中发挥作用。在营养物质缺乏时,该复合物在内质网周围形成点状结构与  $\Omega$  小体连接,共同支撑着自噬的启动<sup>[10]</sup>。细胞自噬一方面可以在肿瘤生长中发挥抑制作用,另一方面又可促进肿瘤细胞的生长。研究发现,在乳腺癌中 ULK1 阳性表达水平较高,且 ULK1 的高表达与乳腺癌患者的预后均密切相关<sup>[11]</sup>。在甲状腺癌及外阴癌的研究中发现,ULK1 在癌组织中呈低表达,在正常组织中呈过表达。以上证据表明,ULK1 的表达水平可能在不同肿瘤组织中有不同的结果。本研究发现,宫颈癌患者与慢性宫颈炎患者阳性率比较,前者明显低于后者,且 ULK1 的表达与宫颈癌的组织类型、FIGO 分期、组织分化程度有关。结合本课题可初步推测出,细胞自噬在宫颈癌发生的早期阶段可以抑制宫颈癌细胞的生长,随着宫颈癌进展到中晚期,细胞自噬则发挥促进肿瘤进展的作用。自噬水平的提高可有效抑制早期阶段肿瘤的发生发展。随着疾病不断进展,宫颈癌发展到中晚期阶段时,此时的肿瘤细胞周围有丰富的营养物质

供应瘤体生长,肿瘤细胞与正常细胞相比,往往表现出更强的自噬依赖性。因此,一定基础水平的自噬对于正常组织的动态平衡十分重要,也可促进肿瘤细胞的存活及生长<sup>[12]</sup>。

mTOR 是目前研究最为广泛的自噬靶蛋白<sup>[13]</sup>,以 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物的形式存在。其中 mTORC1 由 mTOR、mLST8、PRAS40 和 Raptor 组成,核心分子为 Raptor,通过控制合成代谢和分解代谢的平衡,在各种肿瘤中充当肿瘤内皮细胞增殖和生长的促进剂。mTORC2 由 mTOR、mLsrll8 和 Rictor 组成,核心分子为 Rictor,主要是调节肿瘤内皮细胞的迁移及骨架改变,作用机制与磷酸化 AGC (PKA/PKG/PKC) 家族蛋白激酶相关<sup>[14]</sup>。

Raptor 是一种没有酶活性的 mTOR 特征性桥接蛋白,在多种肿瘤中存在 Raptor 表达水平升高。Bostner 等<sup>[15]</sup>研究发现,Raptor 是乳腺癌中 mTORC1 驱动信号的关键组成部分,且是抑制内分泌依赖性肿瘤的潜在靶标。Wen 等<sup>[16]</sup>研究证实,Raptor 与结直肠癌血管生成密切相关,通过上调 HIF-1 $\alpha$  促进血管内皮细胞生成。此外 Wang 等<sup>[17]</sup>研究证实,Raptor 通过诱导 mTORC1、上调核糖体组装因子 URB1 促进结直肠癌增殖。大量研究证实,Raptor 在肾癌、胃癌、膀胱癌<sup>[18-19]</sup>等肿瘤中均有不同程度的表达升高。Rictor 在肿瘤中研究相对较少,Rictor 作为维持 mTORC2 结构功能完整性的独特成分,含有大约 37 个磷酸化位点<sup>[20]</sup>,在调节细胞存活和肌动蛋白细胞骨架重组

中的发挥独特作用。Sakre 等<sup>[21]</sup>在对小细胞肺癌靶向外显子基因测序中发现,Rictor 是小细胞肺癌中最常见的扩增基因,且常显示出较强的迁移活性。这表明 Rictor 在癌症的侵袭性生长和迁移中起到重要作用。本研究发现,宫颈癌组织中 Raptor、Rictor 的阳性表达明显高于慢性宫颈炎组织,且 Raptor、Rictor 的表达与组织分化程度、组织学类型、FIGO 分期相关,这表明 mTOR 核心因子的异常表达与宫颈癌发生发展密切相关。研究发现,当 mTOR 感应到细胞周围能量水平较高时,可磷酸化 ULK1 特定序列,阻止 ULK1 复合物的形成,抑制自噬启动。相反,mTOR 对低能量状态不敏感,此时 AMPK 被激活,mTORC 的磷酸化被 AMPK 抑制,从而活化的 ULK1 启动自噬。我们认为,在正常宫颈中 mTORC1、mTORC2 处于稳定状态。当疾病进展至上皮内瘤变阶段时,mTORC1、mTORC2 逐渐被激活,细胞开始处于活跃增殖阶段,但此时仍可被细胞自噬抑制。当疾病进一步进展至宫颈癌阶段,尤其是中晚期宫颈癌时,肿瘤细胞周围有丰富血流信号供应瘤体生长,mTOR 感应到周围高葡萄糖代谢状态,mTORC1、mTORC2 持续激活,从而抑制细胞自噬,导致肿瘤持续进展。由此可见,Raptor、Rictor 这 2 个基因在宫颈癌的发生发展中相互协调、互为调控,共同维持肿瘤细胞生长的重要作用,但两者之间以何种机制相互连接,尚待进一步研究。

综上所述,细胞自噬与宫颈癌的发生发展密切相关,Raptor、Rictor 参与宫颈癌中对细胞自噬的调控,且两者发挥协同作用。Raptor、Rictor 在宫颈癌中表达水平增高,而 ULK1 则相反。ULK1、Raptor、Rictor 有望成为评判宫颈病变进展的预测性指标及潜在治疗靶点,其具体机制有待进一步研究。

#### 参考文献:

[1] Buskwofie A. A review of cervical cancer; incidence and disparities [J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232.

[2] Zhang SW, Sun KX, Zheng RS, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015 [J]. J Natl Cancer Cent, 2021, 1(1): 2-11.

[3] Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(9): 528-542.

[4] Xiang HG, Zhang JF, Lin CC, et al. Targeting autophagy-related protein kinases for potential therapeutic purpose [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020, 10(4): 569-581.

[5] Smithson LJ, Gutmann DH. Proteomic analysis reveals GIT1 as a novel mTOR complex component critical for mediating astrocyte survival [J]. Genes Dev, 2016, 30(12): 1383-1388.

[6] Kocak M, Ezazi Erdi S, Jorba G, et al. Targeting autophagy in disease: established and new strategies [J]. Autophagy, 2022, 18(3): 473-495.

[7] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143(Suppl 2): 22-36.

[8] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors; erratum [J/OL]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(4): 427.

[9] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA A Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[10] Zachari M, Ganley IG. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation [J]. Essays Biochem, 2017, 61(6): 585-596.

[11] 韩赫林, 李义强. ULK1 与 E-cadherin 在乳腺癌中的表达及其相关性的研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(41): 38-39.

[12] Huang TZ, Song X, Yang YY, et al. Autophagy and hallmarks of cancer [J]. Crit Rev Oncog, 2018, 23(5/6): 247-267.

[13] 柴琳琳, 袁玮, 胥传海. 自噬在结直肠癌中的作用研究进展 [J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(4): 303-306, 313.

[14] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. Cell, 2017, 168(6): 960-976.

[15] Bostner J, Alayev A, Berman AY, et al. Raptor localization predicts prognosis and tamoxifen response in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 168(1): 17-27.

[16] Wen FF, Li XY, Li YY, et al. Expression of Raptor and Rictor and their relationships with angiogenesis in colorectal cancer [J]. Neoplasma, 2020, 67(3): 501-508.

[17] Wang T, Zhang WS, Wang ZX, et al. RAPTORM promotes colorectal cancer proliferation by inducing mTORC1 and upregulating ribosome assembly factor URB1 [J]. Cancer Med, 2020, 9(4): 1529-1543.

[18] Earwaker P, Anderson C, Willenbrock F, et al. RAPTORM up-regulation contributes to resistance of renal cancer cells to PI3K-mTOR inhibition [J/OL]. PLoS One, 2018, 13(2): e0191890.

[19] 单广夷, 邵博, 刘强. Raptor 的表达与西罗莫司对膀胱癌 BIU-87 细胞周期及迁移的影响 [J]. 解剖科学进展, 2019, 25(2): 196-199.

[20] Dibble CC, Asara JM, Manning BD. Characterization of Rictor phosphorylation sites reveals direct regulation of mTOR complex 2 by S6K1 [J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(21): 5657-5670.

[21] Sakre N, Wildey G, Behtaj M, et al. RICTOR amplification identifies a subgroup in small cell lung cancer and predicts response to drugs targeting mTOR [J]. Oncotarget, 2017, 8(4): 5992-6002.

收稿日期: 2022-11-10 修回日期: 2022-12-12

本文编辑: 王卿