

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.014

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240110.1547.004\(2024-01-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240110.1547.004(2024-01-10))

鼻腔鼻窦鳞状细胞癌中 PIK3CA、p-AKT、PTEN 的表达及意义

赵海清¹, 王佳说¹, 赵一辰², 姜菲菲¹, 阎艾慧^{1△}
(中国医科大学附属第一医院:1. 耳鼻咽喉科;2. 临床流行病学与循证医学研究室, 沈阳 110001)

[摘要] **目的** 探讨 PIK3CA、磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT)及 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)在鼻腔鼻窦鳞状细胞癌(SNSCC)中的表达及意义。**方法** 通过 UCSC Xena 数据库中癌基因组图谱的头颈鳞癌数据集(TCGA-HNSC)分析 PIK3CA 和 PTEN 在头颈鳞状细胞癌(HNSCC)中的表达情况。采用免疫组织化学 SP 法检测 43 例 SNSCC 组织和 20 例正常下鼻甲黏膜组织中 PIK3CA、p-AKT 及 PTEN 蛋白表达,分析 PIK3CA、p-AKT 及 PTEN 蛋白表达与 SNSCC 患者的临床病理特征和预后的关系。**结果** 生物信息学分析结果显示,HNSCC 组织中 PIK3CA mRNA 表达高于癌旁组织($P<0.01$),而 PTEN mRNA 表达低于癌旁组织($P<0.05$)。免疫组织化学检测结果显示,PIK3CA 和 p-AKT 蛋白在正常下鼻甲黏膜组织中的阳性表达率明显低于 SNSCC 组织,而 PTEN 蛋白在 SNSCC 组织中的阳性表达率明显高于正常下鼻甲黏膜组织,差异有统计学意义($P<0.01$)。PIK3CA 及 p-AKT 蛋白表达与临床分期、分化程度、原发部位有关($P<0.05$),而与年龄、性别、吸烟、饮酒无关($P>0.05$);PTEN 蛋白表达与临床分期、分化程度、原发部位、年龄、性别、吸烟、饮酒均无关($P>0.05$)。Spearman 分析显示,SNSCC 组织中 PIK3CA 和 p-AKT 蛋白表达呈正相关($r=0.664, P<0.01$),PIK3CA 与 PTEN 蛋白表达呈负相关($r=-0.414, P<0.01$),p-AKT 与 PTEN 蛋白表达呈负相关($r=-0.453, P<0.01$)。Kaplan-Meier 分析显示,PIK3CA 及 p-AKT 蛋白阳性表达患者中位生存期短于阴性表达患者($P<0.01$),PTEN 蛋白阳性表达患者中位生存期与阴性表达患者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PIK3CA 和 p-AKT 过表达伴 PTEN 表达缺失参与 SNSCC 的发生、发展,且 PIK3CA 和 p-AKT 表达与患者不良预后相关。

[关键词] PIK3CA;PTEN;磷酸化蛋白激酶 B;鼻腔鼻窦;鳞状细胞癌
[中图法分类号] R739.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)02-232-07

Expression and significance of PIK3CA, p-AKT and PTEN in sinonasal squamous cell carcinoma

ZHAO Haiqing¹, WANG Jiashuo¹, ZHAO Yichen², JIANG Feifei¹, YAN Aihui^{1△}
(1. Department of Otorhinolaryngology; 2. Research Room of Clinical Epidemiology and Evidence-Based Medicine, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of PIK3CA, phosphorylated protein kinase B (p-AKT) and phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) in sinonasal squamous cell carcinoma (SNSCC). **Methods** The expressions of PIK3CA and PTEN in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) were analyzed through the data set of HNSCC in the cancer genome map of UCSC Xena database. The immunohistochemical SP method was used to measure the expression of PIK3CA, p-AKT and PTEN in 43 cases of SNSCC tissues, 20 cases of normal inferior concha tissues. The relationship between the expressions of PIK3CA, p-AKT and PTEN protein with the clinicopathological features and prognosis of the patients with SNSCC was analyzed. **Results** The results of bioinformatic analysis showed that PIK3CA mRNA expression in HNSCC tissues was higher than that in paracancerous tissues ($P<0.01$), while the PTEN mRNA expression was lower than that in paracancerous tissues ($P<0.05$). The immunohistochemical detection results showed that the positive expressions rates of PIK3CA and p-AKT proteins in normal nasal mucosa tissues were significantly lower than those in SNSCC tissues, while the positive expression rate of PTEN protein in SNSCC tissues was significantly higher than that in normal inferior nasal concha mucosa tissues, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). The expressions of PIK3CA and p-AKT protein were related to the clinical stage, differentiation degree and primary site ($P<0.05$), but were not related to age,

△ 通信作者, E-mail: yah567@sina.com。

gender,smoking and drinking ($P>0.05$);the PTEN protein expression was not related with the clinical stage,differentiation degree,primary site,age,smoking and drinking ($P>0.05$). The Spearman analysis showed that the expression of PIK3CA in SNSCC tissues was positively correlated with p-AKT protein expression ($r=0.664,P<0.01$),and PIK3CA was negatively correlated with PTEN protein ($r=-0.414,P<0.01$). The expression of p-AKT was negatively correlated with PTEN protein ($r=-0.453,P<0.01$). The Kaplan-Meier analysis showed that the median survival time of the patients with PIK3CA and p-AKT protein positive expression was shorter than that of the patients with negative expression ($P<0.01$). There was no statistically significant difference in median survival between the patients with PTEN protein positive expression and those with negative expression. **Conclusion** The overexpressions of PIK3CA and p-AKT accompanied by the loss of PTEN expression participate in the development and progression of SNSCC,moreover the PIK3CA and p-AKT expressions are related to the poor prognosis of the patients.

[Key words] PIK3CA;PTEN;phosphorylated protein kinase B;sinonasal;squamous cell carcinoma

鼻腔鼻窦鳞状细胞癌(sinonasal squamous cell carcinoma,SNSCC)占鼻腔鼻窦恶性肿瘤的60%~75%,是其最常见的亚型^[1]。SNSCC的发生较为隐匿且侵袭性强,罹患者预后往往不佳,所以其分子生物学机制一直是临床医师的重要研究方向。90%的头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma,HNSCC)中存在磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases,PI3K)/蛋白激酶B(phosphorylated protein kinase B,AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路的异常激活^[2]。PIK3CA可编码合成PI3K的亚基——p110 α 蛋白,正向调控PI3K/AKT/mTOR信号通路,诱发肿瘤细胞的增殖和侵袭等,是HNSCC中最常发生突变的癌基因^[3-4]。10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10,PTEN)是一种编码双重特异性磷酸酶的抑癌基因,其主要生物学功能是逆转PI3K催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)的过程,间接抑制AKT的活性,负向抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路激活^[5]。PIK3CA和PTEN的致癌突变率在癌症中仅次于P53^[6]。而目前,PIK3CA、p-AKT、PTEN与SNSCC关系的研究较为少见。本研究通过生物信息学数据分析PIK3CA、PTEN在HNSCC中的表达趋势,免疫组织化学检测SNSCC中PIK3CA、p-AKT、PTEN蛋白的表达情况,分析它们与其临床病理特征和预后间的关系,旨在探讨SNSCC的机制和发展进程,以期提供新的早期诊疗和预后相关标志物。

1 资料与方法

1.1 生物信息学分析

通过UCSC Xena(<https://xenabrowser.net/>)检索下载源自癌基因组图谱的头颈鳞癌数据集(TCGA-HNSC),其中包括502例头颈鳞癌组织和44例癌旁组织。具体步骤:(1)R语言(4.2.1版本)read函数获取肿瘤组织和癌旁组织的表达矩阵;(2)R语言rtracklayer包根据注释文件进行TCGA-HNSC的基因名称转换,若出现多个探针对应1个基因名的情

况,则取平均值作为表达量;(3)limma包aveerps函数去掉TCGA-HNSC的重复基因并取平均值;(4)ggplot2包将数据可视化,读取处理过的表达矩阵并提取目的基因表达水平,按照肿瘤组织和癌旁组织分组,采用Mann-Whitney *U*检验目的基因的表达在两组中是否存在差异。

1.2 一般资料

采用回顾性研究,选取2015年1月至2021年6月于本院手术切除后经病理证实为SNSCC的石蜡标本43例(SNSCC组),男31例,女12例;年龄18~79岁,平均(57.53 $\pm$ 11.68)岁;病理分级:高分化6例,中分化18例,低分化19例;根据AJCC第8版TNM分类标准进行分期^[7]:Ⅰ期7例,Ⅱ期4例,Ⅲ期14例,Ⅳ期18例;肿瘤原发部位:上颌窦25例,鼻腔13例,筛窦5例。完善整理临床资料及病理资料,预后情况通过电子病例信息、门诊、电话随访至2022年11月1日。对照组为同期收集的20例鼻中隔偏曲患者正常下鼻甲黏膜组织。所有患者术前均未接受放疗、生物治疗、免疫治疗,均无淋巴结远处转移。本研究通过中国医科大学附属第一医院伦理委员会审核批准(科伦审[2021]386号)。

1.3 方法

甲醛固定标本,常规石蜡包埋,切片,厚度4 μ m。采用SP二步法进行免疫组织化学染色,操作步骤严格按照试剂盒说明书。切片二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水,3% H_2O_2 室温避光孵育10min,高压抗原热修复,依次加入一抗PIK3CA/p-AKT/PTEN(浓度1:100)单克隆抗体,4 $^{\circ}C$ 过夜;室温复温,二抗孵育20min,DAB显色,苏木精复染、脱水、透明,树胶封片。阴性对照使用磷酸盐缓冲液代替一抗。兔抗人单克隆PIK3CA抗体(ab135384)、兔抗人单克隆p-AKT抗体(ab8805)及兔抗人单克隆PTEN抗体(ab170941)均购自美国Abcam公司,SP试剂盒和DAB显色液均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.4 结果判定

PIK3CA及p-AKT蛋白表达在SNSCC和正常下鼻甲黏膜组织的细胞质中呈棕黄色,PTEN蛋白表

达在细胞核中呈棕黄色。选取每张切片 5 个视野 (400×),观察至少 100 个细胞。按染色强度无染色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,深褐色为 3 分;阳性细胞百分比计数≤10%为 0 分,>10%~25%为 1 分,>25%~50%为 2 分,>50%~75%为 3 分,>75%为 4 分。将二者分数乘积作为判定结果:<3 分为阴性,≥3 分为阳性。以上染色结果均由两位高年资病理科医师在双盲情况下评估。

1.5 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;相关性采用 Spearman 秩相关分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 HNSCC 组织及癌旁组织 PIK3CA、PTEN mRNA 表达情况

生物信息学数据分析显示,HNSCC 组织 PIK3CA mRNA 表达高于癌旁组织 ($P<0.01$),PTEN mRNA 表达低于癌旁组织 ($P<0.05$),见图 1。

2.2 SNSCC 组织及正常下鼻甲黏膜组织 PIK3CA、p-AKT 和 PTEN 蛋白表达情况

SNSCC 组 PIK3CA 和 p-AKT 蛋白阳性表达率明显高于对照组,PTEN 蛋白阳性表达率明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.01$),见图 2~4、表 1。

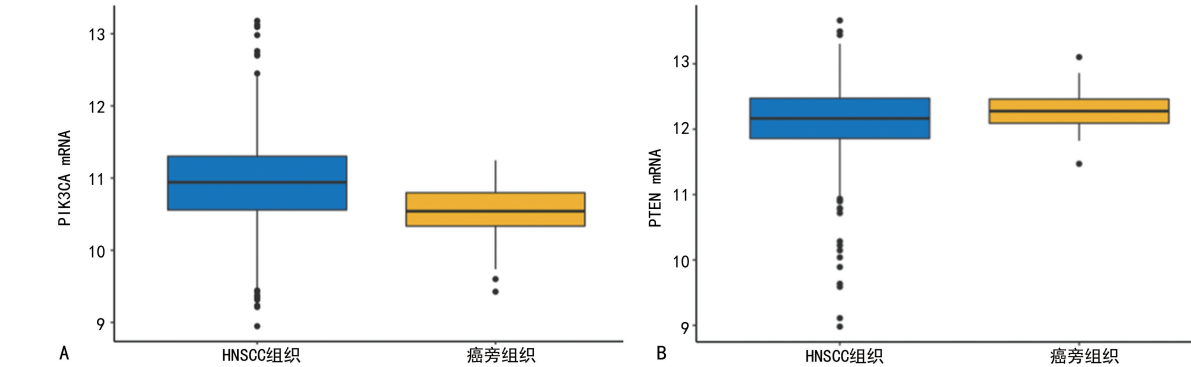


图 1 HNSCC 组织和癌旁组织 PIK3CA、PTEN mRNA 表达比较

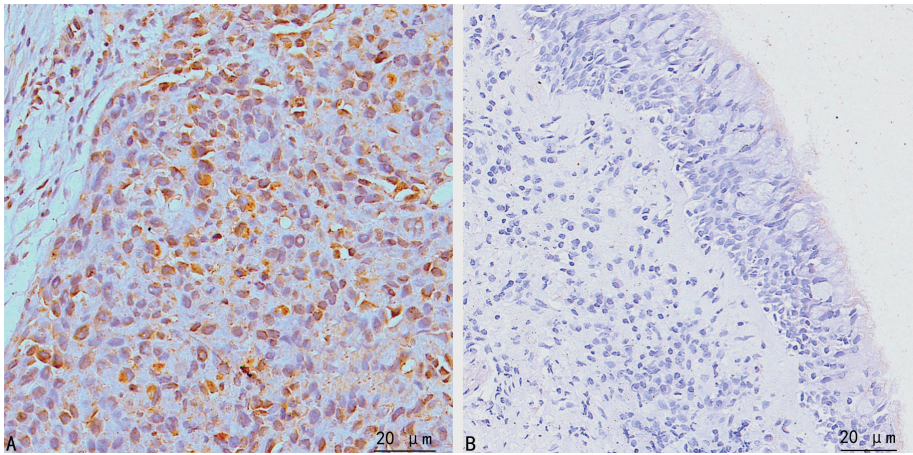


图 2 PIK3CA 蛋白在 SNSCC 组织及正常下鼻甲黏膜组织中的表达(SP,400×)

2.3 SNSCC 患者 PIK3CA、p-AKT 和 PTEN 蛋白表达与临床病理特征的关系

PIK3CA、p-AKT 蛋白表达与临床分期、分化程度、原发部位有关 ($P<0.05$),而 PTEN 蛋白表达与临床分期、分化程度和原发部位无关 ($P>0.05$)。PIK3CA、p-AKT 和 PTEN 蛋白表达与年龄、性别、吸烟及饮酒状态均无关 ($P>0.05$),见表 2。

2.4 PIK3CA、p-AKT 和 PTEN 蛋白表达的相关性分析

通过 Spearman 相关分析发现,SNSCC 组织中

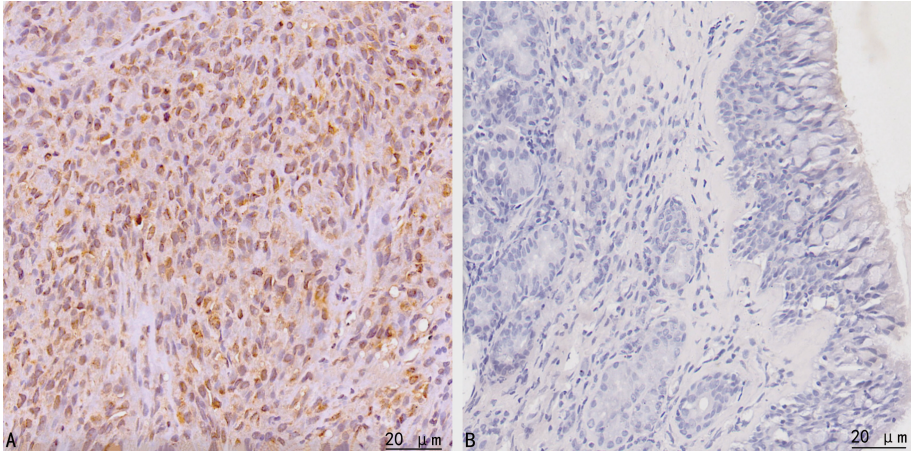
PIK3CA 和 p-AKT 蛋白表达呈正相关 ($r=0.664$, $P<0.01$),PIK3CA 和 PTEN 蛋白表达呈负相关 ($r=-0.414$, $P<0.01$),p-AKT 和 PTEN 蛋白表达呈负相关 ($r=-0.453$, $P<0.01$)。

2.5 SNSCC 患者 PIK3CA、p-AKT 和 PTEN 蛋白表达对生存时间的影响

SNSCC 患者完成随访 41 例,失访 2 例,生存时间为 5.23~93.27 个月,中位生存时间为 36.07 个月。Kaplan-Meier 分析显示,PIK3CA 蛋白阳性表达患者中位生存期为 28.33 个月,阴性表达患者中位生存期

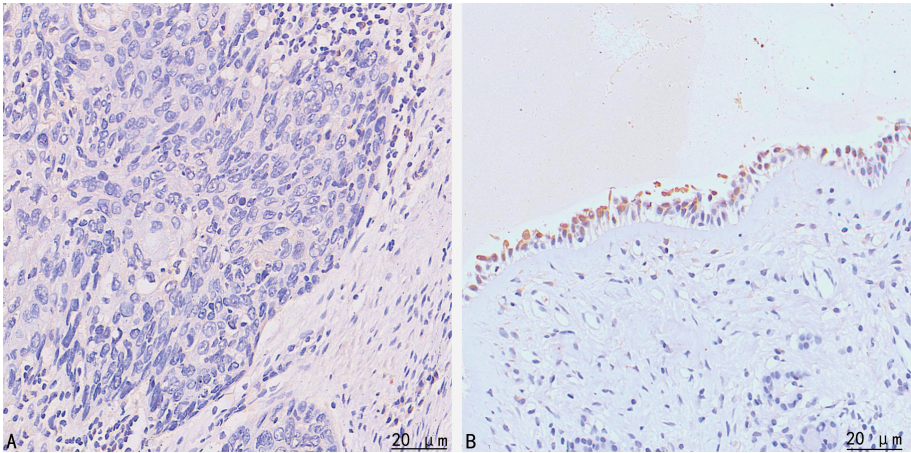
为 67.27 个月,比较差异有统计学意义($P<0.01$);p-AKT 蛋白阳性表达患者中位生存期为 34.27 个月,阴性表达患者中位生存期为 73.37 个月,比较差异有统计

学意义($P<0.01$);PTEN 蛋白阳性表达患者中位生存期为 70.30 个月,阴性表达患者中位生存期为 33.37 个月,比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图 5。



A: SNSCC 组;B: 对照组。

图 3 p-AKT 蛋白在 SNSCC 组织及正常下鼻甲黏膜组织中的表达(SP,400×)



A: SNSCC 组;B: 对照组。

图 4 PTEN 蛋白在 SNSCC 组织及正常下鼻甲黏膜组织中的表达(SP,400×)

表 1 SNSCC 组织及正常下鼻甲黏膜组织 PIK3CA、p-AKT 及 PTEN 蛋白表达情况(n)

组别	n	PIK3CA		χ^2	P	p-AKT		χ^2	P	PTEN		χ^2	P
		阳性	阴性			阳性	阴性			阳性	阴性		
SNSCC 组	43	33	10	21.250	<0.01	34	9	19.900	<0.01	6	37	19.790	<0.01
对照组	20	3	17			4	16			14	6		

表 2 SNSCC 患者 PIK3CA、p-AKT 及 PTEN 蛋白表达与临床病理特征的关系[$n(\%)$]

项目	n	PIK3CA			p-AKT			PTEN		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
性别			0.326	>0.05		<0.001	>0.05		<0.001	>0.05
男	31	25(80.65)			24(77.42)			4(12.90)		
女	12	8(66.67)			10(83.33)			2(16.67)		
年龄			0.027	>0.05		0.797	>0.05		0.059	>0.05
<55 岁	16	13(81.25)			11(68.75)			3(18.75)		
≥55 岁	27	20(74.07)			23(85.19)			3(11.11)		
临床分期			5.924	<0.05		7.548	<0.05		0.948	>0.05

续表 2 SNSCC 患者 PIK3CA、p-AKT 及 PTEN 蛋白表达与临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	PIK3CA			p-AKT			PTEN		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
I ~ II 期	11	5(45.45)			5(45.45)			3(27.27)		
III ~ IV 期	32	28(87.50)			29(90.63)			3(9.38)		
分化程度			4.501	<0.05		6.888	<0.05		3.634	>0.05
高中分化	24	15(62.50)			15(62.50)			6(25.00)		
低分化	19	18(94.74)			19(100.00)			0		
原发部位			8.029	<0.05		7.233	<0.05			>0.05 ^a
上颌窦	25	23(92.00)			23(92.00)			4(16.00)		
鼻腔	13	7(53.85)			7(53.85)			2(15.38)		
筛窦	5	3(60.00)			4(80.00)			0		
是否吸烟			0.560	>0.05		1.663	>0.05		0.300	>0.05
是	15	13(86.67)			14(93.33)			1(6.67)		
否	28	20(71.43)			20(71.43)			5(17.86)		
是否饮酒			0.055	>0.05		<0.001	>0.05		<0.001	>0.05
是	12	10(83.33)			9(75.00)			2(16.67)		
否	31	23(74.19)			25(80.65)			4(12.90)		

^a:Fisher 确切概率法。

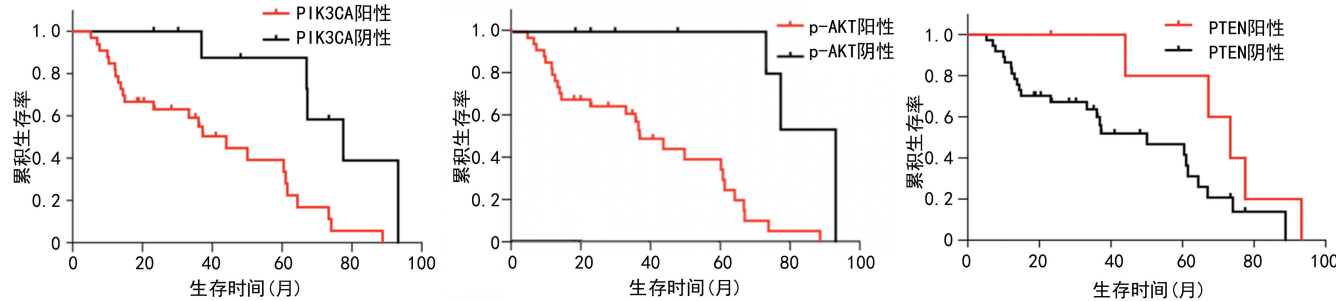


图 5 SNSCC 患者 PIK3CA、p-AKT 及 PTEN 蛋白表达与生存时间的关系

3 讨 论

鼻腔鼻窦恶性肿瘤占头颈部肿瘤的 3%~5%，每年发病率约为 0.36/10 万，易侵犯上颌窦和鼻腔^[8-9]。虽然，近年来 SNSCC 发病率呈下降趋势^[10]，但因其发生位置和生长模式较为隐匿，同时侵袭性较高易累及邻近器官，就诊时多处于中晚期，罹患者预后较差。尽管多模式多学科的综合治疗具有明显优势，可增加患者生存率和器官保存率，但预后效果仍不好，5 年生存率仅为 30.2%~59.5%^[11-12]。术后上颌骨的缺损会改变头颈部解剖结构，导致颌面畸形和发音障碍等，继而影响患者心理健康和生活质量^[13-14]。因此，探究 SNSCC 相关的肿瘤标记物，对其早期诊治、分期判断、预后评估及精准医学治疗至关重要。

有研究发现，PI3K/AKT/mTOR 信号通路可能促进鼻窦鳞状细胞癌的转移潜能^[15]。本研究发现，与正常下鼻甲黏膜组织比较，SNSCC 组织中 PIK3CA 及 p-AKT 蛋白呈高表达，而 PTEN 蛋白呈低表达。PIK3CA 的过表达可激活下游 AKT、mTOR 等信号分子，导致细胞异常增殖、分化和迁移等生物学效应，

促进肿瘤的发生、发展^[16]。已有研究报道^[17]，PIK3CA 高表达或突变与宫颈癌、乳腺癌、结直肠癌及头颈癌有关。为进一步了解 PIK3CA 在 SNSCC 病理发展中的作用，本研究通过免疫组织化学检测发现，SNSCC 患者肿瘤组织中 PIK3CA 蛋白表达与肿瘤分化程度和临床分期有关，提示高表达的 PIK3CA 可促进 SNSCC 病理进展，相关机制可能是 PIK3CA 对癌细胞的增殖和侵袭具有促进作用。WU 等^[18]研究发现，单独应用 PI3K 抑制剂(LY294002)可降低白细胞介素(IL)-11 介导的人舌鳞癌细胞的侵袭和迁移能力。此外，本研究发现原发于鼻窦的鳞状细胞癌组织中 PIK3CA 及 p-AKT 蛋白阳性表达率更高，可能因为不同于原发鼻腔的 SNSCC 患者，原发于鼻窦内早期多无明显症状，门诊发现时多已处于中晚期。

细胞周期调控异常是恶性肿瘤发生的关键，而 PTEN 可参与调节细胞间期及分裂期，在致癌性转化进程中扮演了关键角色^[19]。细胞质中的 PTEN 可通过其脂质磷酸酶活性拮抗 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，使细胞停滞在 G₁ 期，抑制其存活及增殖等^[20]。

有研究^[21-22]提出,PTEN 在细胞核中也存在,且在保持基因组的稳定性、DNA 的错配修复和肿瘤抑制功能中发挥主要作用。PTEN 蛋白异常表达与 PTEN 基因突变、缺失和甲基化等密切相关,大多数研究表明,突变是其低表达的根本原因^[23]。李玉兰等^[24]研究表明,miR-144-3p 可通过抑制 PTEN 促进 PI3K/AKT 信号通路活化,诱导口腔鳞癌细胞的恶性发展。还有研究发现,PTEN 是 PI3K/AKT 信号通路的主要负性调节因子,miR-96-5p 上调可通过直接靶点 PTEN 促进 HNSCC 细胞的迁移和化疗耐药性^[25]。本研究结果显示,PTEN 蛋白在 SNSCC 组织中阳性表达率明显低于正常下鼻甲黏膜组织,由此推测 SNSCC 中 PTEN 缺失,可能导致 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的过度激活,进而促进 SNSCC 的发生、发展。此外,本研究未得出 PTEN 蛋白表达与 SNSCC 患者的临床病理特征间存在关系,这与冯钦等^[26]在口腔鳞状细胞癌中的研究结果一致。其原因可能是 PTEN 蛋白缺失是 SNSCC 发生过程中的晚期分子事件,或是样本量较小,急需增加样本量后进一步研究。

PIK3CA 和 PTEN 的突变可能是 HNSCC 的始动因素^[16]。有研究显示,肿瘤中 PIK3CA 与 PTEN 蛋白表达有关^[27]。本研究发现,PIK3CA 和 PTEN 蛋白表达在 SNSCC 组织中呈负相关,对此作者有两种猜想:(1)PIK3CA 激活和 PTEN 缺失共存的 SNSCC 中,PI3K/AKT/mTOR 信号通路传导效率可明显增强^[20];(2)随着 SNSCC 的发展,PTEN 表达下调可延缓 PI3K/AKT/mTOR 信号通路传导效率的衰减。生存分析显示,PIK3CA 蛋白阳性表达患者的中位生存期明显低于阴性表达患者,进一步验证了高表达的 PIK3CA 在 SNSCC 发展过程中的作用。温菲菲等^[28]对食管鳞状细胞癌的研究显示,PIK3CA 是其预后的独立危险因素。本研究中,尚未发现 PTEN 与 SNSCC 患者预后存在统计学差异,这可能与乳头瘤病毒(HPV)的感染状态有关,有研究^[29]发现,HPV 阴性的肿瘤中 PTEN 缺失更为常见。此外,COCHICHO 等^[30]发现,联合 HPV 感染情况及 PIK3CA 表达状态对 HNSCC 患者进行分层诊疗,将能更准确预测预后。

SNSCC 病例本身较为罕见,且受限于治疗方法,目前收集到的新鲜标本有限,仅采用免疫组织化学检测组织中 PIK3CA、p-AKT 及 PTEN 蛋白表达,今后将增加分子生物学实验,通过 PCR 技术等进一步研究具体机制。PIK3CA、p-AKT 及 PTEN 蛋白在 SNSCC 中的差异化表达可作为新型细胞因子区分肿瘤与正常组织,有助于早期发现与诊疗;PIK3CA 及 p-AKT 蛋白在辅助判断肿瘤的进展程度及预后也有一定价值。PI3K/AKT/mTOR 信号通路虽与 SNSCC 的发生、发展相关,但其在肿瘤发生过程中的具体机制仍需深入探索与研究,以期 SNSCC 个体

化精准治疗提供更全面的理论依据。

参考文献

[1] TAVERNA C,AGAIMY A,FRANCHI A. Towards a molecular classification of sinonasal carcinomas;clinical implications and opportunities[J]. *Cancers (Basel)*,2022,14(6):1463.

[2] MARQUARD F E,JÜCKER M. PI3K/AKT/mTOR signaling as a molecular target in head and neck cancer[J]. *Biochem Pharmacol*,2020,172:113729.

[3] JIN N,KEAM B,CHO J,et al. Therapeutic implications of activating noncanonical PIK3CA mutations in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Invest*,2021,131(22):e150335.

[4] YU L,WEI J,LIU P. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer[J]. *Semin Cancer Biol*,2022,85:69-94.

[5] CHRISTINE A,PARK M K,SONG S J,et al. The equilibrium of tumor suppression:DUBs as active regulators of PTEN[J]. *Exp Mol Med*,2022,54(11):1814-1821.

[6] NUSSINOV R,ZHANG M, TSAI C J, et al. Phosphorylation and driver mutations in PI3Kα and PTEN autoinhibition[J]. *Mol Cancer Res*,2021,19(4):543-548.

[7] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual;continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*,2017,67(2):93-99.

[8] ACKALL F Y,ISSA K,BARAK I, et al. Survival outcomes in sinonasal poorly differentiated squamous cell carcinoma[J]. *Laryngoscope*,2021,131(4):E1040-1048.

[9] THAWANI R,KIM M S,ARASTU A, et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults[J]. *CA Cancer J Clin*,2023,73(1):72-112.

[10] AL-QURAYSHI Z,SMITH R,WALSH J E. Sinonasal squamous cell carcinoma presentation and outcome;a national perspective[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*,2020,129(11):1049-1055.

[11] ROBIN T P,JONES B L,GORDON O M, et al. A comprehensive comparative analysis of treatment modalities for sinonasal malignancies

- [J]. *Cancer*, 2017, 123(16): 3040-3049.
- [12] XIAO R, JOSHI R R, HUSAIN Q, et al. Timing of surgery and adjuvant radiation therapy for sinonasal malignancies; effect of surgical approach[J]. *Head Neck*, 2019, 41(10): 3551-3563.
- [13] 卫亚楠, 陈曦. 局部晚期头颈部鳞状细胞癌的治疗及靶向进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(3): 118-124.
- [14] 张礼俊, 胥然, 罗继芳, 等. 头颈肿瘤游离皮瓣修复术后皮瓣坏死及皮瓣相关并发症影响因素分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(4): 86-90.
- [15] BIRAY AVCI C, SEZGIN B, GOKER BAGCA B, et al. PI3K/AKT/mTOR pathway and autophagy regulator genes in paranasal squamous cell carcinoma metastasis[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(5): 3641-3651.
- [16] BORKOWSKA E M, BARAŃSKA M, KOWALCZYK M, et al. Detection of PIK3CA gene mutation in head and neck squamous cell carcinoma using droplet digital PCR and RT-qPCR[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 818.
- [17] ARAFEH R, SAMUELS Y. PIK3CA in cancer; the past 30 years[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 36-49.
- [18] WU C Y, LIU J F, TSAI H C, et al. Interleukin-11/gp130 upregulates MMP-13 expression and cell migration in OSCC by activating PI3K/Akt and AP-1 signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(12): 4551-4562.
- [19] BRANDMAIER A, HOU S Q, SHEN W H. Cell cycle control by PTEN[J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(15): 2265-2277.
- [20] MUKHERJEE R, VANAJA K G, BOYER J A, et al. Regulation of PTEN translation by PI3K signaling maintains pathway homeostasis[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(4): 708-723.
- [21] BASSI C, HO J, SRIKUMAR T, et al. Nuclear PTEN controls DNA repair and sensitivity to genotoxic stress[J]. *Science*, 2013, 341(6144): 395-399.
- [22] XIE P, PENG Z, CHEN Y, et al. Neddylation of PTEN regulates its nuclear import and promotes tumor development[J]. *Cell Res*, 2021, 31(3): 291-311.
- [23] YEHIA L, KEEL E, ENG C. The clinical spectrum of PTEN mutations[J]. *Annu Rev Med*, 2020, 71: 103-116.
- [24] 李玉兰, 陈晓霞, 魏天祥. MiR-144-3p 对口腔鳞癌 Cal27 细胞增殖、侵袭、凋亡和 PTEN/PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(2): 250-256.
- [25] VAHABI M, PULITO C, SACCONI A, et al. miR-96-5p targets PTEN expression affecting radio-chemosensitivity of HNSCC cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 141.
- [26] 冯钦, 洪晨善, 魏晓龙, 等. PTEN 和 Cyclin D1 在口腔鳞癌中的表达及其预后价值[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(8): 1235-1239.
- [27] 马明福, 崔文丽, 王玻玮, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 PIK3CA、PTEN 的表达及临床病理学意义[J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(1): 44-49.
- [28] 温菲菲, 李扬扬, 何双, 等. 食管鳞状细胞癌癌变过程中 HPV16/18 E6 蛋白与 PIK3CA、PIK3CB 突变的相关性及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(4): 397-403.
- [29] STARZYŃSKA A, SEJDA A, ADAMSKA P, et al. Prognostic value of the PIK3CA, AKT, and PTEN mutations in oral squamous cell carcinoma: literature review[J]. *Arch Med Sci*, 2021, 17(1): 207-217.
- [30] COCHICHO D, ESTEVES S, RITO M, et al. PIK3CA gene mutations in HNSCC: systematic review and correlations with HPV status and patient survival[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1286.

(收稿日期: 2023-08-07 修回日期: 2023-10-22)

(编辑: 唐 璞)

(上接第 231 页)

- [20] YONIS H, BITKER L, AUBLANC M, et al. Change in cardiac output during Trendelenburg maneuver is a reliable predictor of fluid responsiveness in patients with acute respiratory distress syndrome in the prone position under protective ventilation[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 295.
- [21] TACCHERI T, GAVELLI F, TEBOUL J L, et

al. Do changes in pulse pressure variation and inferior vena cava distensibility during passive leg raising and tidal volume challenge detect preload responsiveness in case of low tidal volume ventilation? [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 110.

(收稿日期: 2023-05-18 修回日期: 2023-09-22)

(编辑: 冯 甜)