

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.032

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.032>

血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶在恶性肿瘤中的作用

侯力¹ 综述 孟峻² 审校

(1. 内蒙古医科大学附属医院临床检验诊断学教研室, 呼和浩特 010059;
2. 内蒙古医科大学附属医院检验科, 呼和浩特 010050)

[摘要] 血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶(serum and glucocorticoid-induced protein kinase, SGK)是一种丝氨酸/苏氨酸双特异性蛋白激酶, 由3种亚型(SGK1、SGK2及SGK3)组成, 3个亚型具有高度同源性, 但是功能各不相同。SGK的3种亚型与肿瘤生长、转移、自噬及上皮离子转运的调节有关。SGK与蛋白激酶B(PKB/AKT)有相似的结构、功能和底物特异性, 与AKT一样, 也是在磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)通路的下游被激活, 该途径由3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(3-phosphate inositol dependent protein kinase 1, PDK1)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体2(mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2)介导。PI3K可以通过依赖SGK, 但不依赖蛋白激酶B(PKB/AKT)的机制在肿瘤的发生中起作用, 在许多癌症中SGK表达水平显著增加已得到证实。因此, SGK可能是一个潜在的抗癌治疗靶点。

[关键词] 血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶; 磷脂酰肌醇3-激酶; 恶性肿瘤; 信号通路

Role of serum and glucocorticoid-induced protein kinases in malignant tumors

HOU Li¹, MENG Jun²

(1. Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059;
2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

Abstract Serum and glucocorticoid-induced protein kinase (SGK) is a serine/threonine bispecific protein kinase, composed of 3 subtypes (SGK1, SGK2 and SGK3). The 3 subtypes are highly homologous, but have different functions. The 3 subtypes of SGK are related to the regulation of tumor growth, metastasis, autophagy, and epithelial ion transport. SGK is similar to protein kinase B (PKB/AKT) in structure, function and substrate specificity. Like AKT, it is also activated by the downstream of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway, which is mediated by 3-phosphate inositol dependent protein kinase 1 (PDK1) and mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2). PI3K can play a role in tumorigenesis through

收稿日期 (Date of reception): 2021-04-28

通信作者 (Corresponding author): 孟峻, Email: nmfrank@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81360109, 81660267)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81360109, 81660267).

a SGK-dependent but PKB/AKT-independent mechanism, and it has been confirmed that the expression of SGK is significantly increased in many cancers. Therefore, SGK may be a potential target for anticancer therapy.

Keywords serum and glucocorticoid-induced protein kinase; PI3K; malignant tumor; signal pathway

1993年, SGK首次被确定为一种即刻早期基因, 当细胞受糖皮质激素和/或血清刺激后, SGK mRNA水平在30分钟内显著升高^[1]。随后, 许多其他激动剂通过多种信号转导途径作用于组织和细胞中, 诱导SGK基因转录。SGK是AGC亚家族的一员, AGC亚家族包括环状AMP和环状GMP依赖性蛋白激酶, 以及蛋白激酶C的亚型。SGK的催化域与蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)最为相似, 与PKB一样, 也是通过刺激磷脂酰肌醇3-激酶信号的磷酸化从而使其激活, 此途径由PDK1和mTORC2介导^[2-4]。SGK是一种丝氨酸/苏氨酸双特异性蛋白激酶, 磷酸化的底物含有共同的结构特征Arg-Xaa-Arg-Xaa-Xaa-Ser/Thr(X为任意氨基酸)^[5]。不同于其他蛋白激酶的调节方式, SGK不仅通过磷酸化调节, 还包括快速基因转录调节、细胞内定位调节2种方式, 可受不同因素的影响, 是多种胞内信号的交汇点, 与多种疾病的发生有关^[6]。关于SGK的分子机制国内研究甚少, 本文对SGK作为PI3K下游效应成分在恶性肿瘤中的研究情况进行综述。

1 SGK 概述

目前, 已发现哺乳类的SGK家族包括SGK1、SGK2和SGK3这3种亚型, SGK1基因定位于6q23号人类染色体上, SGK2基因定位于20q12号人类染色体上, SGK3基因定位于8q12.2号人类染色体上, 3个亚型具有高度同源性, 但是功能各不相同。SGK1和SGK3亚型广泛表达, 而SGK2的表达仅限于肝、肾、胰腺和大脑^[7-8]。SGK有3个结构域, 包括N端可变结构域、催化结构域以及C端疏水结构域, 催化结构域和C端疏水结构域也可以统称为激酶结构域。SGK的3种亚型在结构上高度相似, 在催化结构域内约有80%的序列一致性, 在C端疏水结构域约有50%的序列一致性, 不同亚型之间结构上的主要差异是在N端。SGK3与其他2个SGK亚型和AKT家族不同, 在N端区域有1个Phox(PX)结构域, 此结构域对SGK3蛋白激酶活性很重要, PX结构域可作为一种特殊的磷脂结合模块, 具有脂质结合特性, 最常见与PX结构域特

异性结合的是富含磷脂酰肌醇三磷酸(PI3P)的内体隔室和囊泡样结构。因此, SGK3通过PX结构域与PI3P强选择性结合定位到内体隔室和囊泡样结构, PX结构域是SGK3靶向内体隔室必不可少的模板^[9-10]。

2 PI3K/SGK 通路在恶性肿瘤中的作用机制

PI3K信号通路与细胞内各种不同的生化反应密切相关, 包括代谢、蛋白质合成、胰岛素信号转导、生长和增殖等。PI3K分为3种不同的类型包括I、II和III型, I型PI3K在肿瘤恶性转化中起主要作用, II型PI3K参与细胞膜转运的调节, III型PI3K参与细胞自噬和内吞, 其中研究最广泛的为I型PI3K。PDK1和mTORC2在癌症中的作用通常与其激活AKT有关, 但其他下游AGC激酶也参与了癌症的发生, 其中SGK尤为重要。SGK是PDK1和mTORC2下游的信号分子, 且独立于AKT与恶性肿瘤的发生发展密切相关。SGK在PI3K通路下游被PDK1或mTORC2磷酸化而激活, PDK1或mTORC2磷酸化SGK的2个关键的调控位点: 催化结构域活化环中的苏氨酸残基和C端疏水结构域中的丝氨酸残基, PDK1负责苏氨酸残基的磷酸化, 而mTORC2负责丝氨酸残基的磷酸化, 这2个氨基酸残基都需要磷酸化激活后才能发挥生物学作用^[11-13]。

由于SGK和AKT具有高度相似的底物特异性, 因此SGK可以在生存、迁移和生长信号方面替代AKT信号。具有PX结构域的SGK3通过与III类PI3K hVps34在内体中产生的PI3P结合后被激活。除了在内体中被激活外, 在质膜上, SGK3还可以通过PX结构域与依赖PI3K产生的PI3P结合而被激活, 而质膜上的PI3P是通过SHIP1/2(含SH2域的肌醇磷酸酶)和INPP4B(II型多磷酸肌醇4-磷酸酶)对PIP3依次去磷酸化后产生的。因为缺乏PX结构域, SGK1不受PI3P的调节, 但其被mTORC2和PDK1磷酸化的方式与SGK3相似。SGK被完全激活后, 则会磷酸化含有共同结构特征RXXXS/T的底物, 以调控细胞的生长、增殖、迁移、侵袭等一系列细胞活动^[14-16]。

3 SGK与恶性肿瘤的关系

良性肿瘤恶化的过程与多种因素有关, 其中包括持续的血管生成、无限增殖、逃避凋亡、对生长抑制信号不敏感、组织侵袭和转移等, 这些因素共同决定了肿瘤的恶性转化。近年来关于SGK在恶性肿瘤中的相关研究逐渐增多, SGK在不依赖AKT的PI3K介导的肿瘤发生中起重要作用, 在许多癌症中SGK表达水平显著升高^[17-18]。SGK在结构、功能、底物特异性上与AKT相似, 参与细胞的生长、存活和迁移, 特别是与肿瘤生长、转移, 自噬和上皮离子转运的调节密切相关, 因此, 关于SGK作用机制及其抑制剂的研究可能成为抗肿瘤治疗中的新思路。

3.1 SGK在肺癌中的作用

Tang等^[19]研究发现: 30对新鲜冷冻的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)组织和邻近非肿瘤组织中SGK1 mRNA的表达水平相比, 癌组织中有较高的SGK1 mRNA表达, 说明SGK1的较高表达与NSCLC的癌变有关, 同时还发现SGK1 mRNA高表达的肺癌患者预后差。Nie等^[20-21]根据生物信息学分析得出SGK3是miR-367-3p的可能靶基因, 双荧光素酶报告基因实验证明了SGK3和miR-367-3p之间存在结合位点。进一步实验表明: miR-367-3p表达的上调显著降低了NSCLC细胞系A549和H1299细胞的增殖, 且明显抑制了A549和H1299细胞的迁移。使用氧化苦参碱(oxymatrine, OM)对细胞进行处理后, miR-367-3p的表达增加, 与对照组相比, SGK3 mRNA和蛋白质的表达明显降低; 同时, miR-367-3p的表达下降, SGK3的表达升高, 因此, OM可能通过miR-367-3p调节SGK3。通过上调miR-367-3p, 检测SGK3在A549和H1299细胞中的表达, 结果发现: miR-367-3p模拟物转染细胞后, SGK3的mRNA和蛋白质表达显著降低, 提示miR-367-3p对SGK3具有靶向作用。因此, OM可能通过NSCLC中的miR-367-3p/SGK3途径发挥作用。这些实验为靶向治疗肺癌可能提供了新的治疗思路。

3.2 SGK在肝癌中的作用

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)与肝脏疾病相关死亡关系密切。Cao等^[22]以“SGK3是PIK3CA螺旋结构域突变体[如PIK3CA(E545K)]致癌潜能的主要激酶”为研究背景, 通过体内研究证实了SGK3在PIK3CA螺旋结构域突变导致肝

癌发生的过程中具有一定作用。此外, 在人肝癌细胞系中, 沉默SGK3可降低PIK3CA(E545K), 但不能抑制PIK3CA(H1047R)诱导的肿瘤细胞加速增殖。因此, SGK3在肝脏肿瘤发生发展过程中介导了螺旋结构域突变的PIK3CA信号转导。Liu等^[23]研究证实了SGK3在肝癌干细胞(cancer stem cells, CSC)中被优先激活, SGK3上调显著增加了肝CSCs的分化能力(SGK3通过抑制GSK-3 β 介导的肝CSCs的 β -catenin降解来促进 β -catenin的积累, 然后促进肝CSCs的分化)。用I类PI3K抑制剂长时间治疗HCC细胞会通过SGK3的活化刺激 β -catenin信号通路, 导致 β -catenin的显著积累, 通过增强SGK3依赖性 β -catenin的稳定作用, 对I类PI3K的长期抑制作用可促进肝CSC的扩展, 而对SGK3信号的有效抑制也许可为消除肝CSC和PI3K通路靶向的癌症治疗提供新思路。

此外, Wu等^[24]研究表明: microRNA-144-3p通过靶向SGK3抑制肝癌肿瘤生长和血管生成, 进一步揭示了SGK3在肝癌发展中的作用。PI3K级联反应是HCC发生和发展的主要信号通路之一, SGK3作为PI3K下游的重要信号元件, 在肝癌的发生发展中起到了关键性的作用。Shen等^[25]研究证明SGK1在肝癌中高表达, 灭活SGK1可抑制肝癌发生。这些研究初步揭示了SGK在HCC中的作用, 并为治疗HCC提供了一种新的可能性方案。

3.3 SGK在卵巢癌中的作用

卵巢癌(ovarian cancer, OC)因癌细胞扩散快、发病隐蔽及预后较差的特点, 而成为妇科肿瘤中常见的、病死率较高的恶性肿瘤, 仅次于宫颈癌和子宫体癌。卵巢癌早期诊断困难, 一经确诊大多数已为晚期, 其有效的临床治疗方案研究进展甚微。大面积的腹膜转移是OC患者的主要死亡原因, 但相关的分子机制仍不清楚^[26-27]。因此, 研究OC的分子机制, 寻找有效的生物标志物对于OC患者的诊断和治疗十分重要。姚海荣等^[28-29]利用蛋白质印迹法证明: 卵巢良性肿瘤组织、卵巢癌组织中SGK3蛋白表达水平较正常卵巢组织均显著升高, 卵巢癌组织中SGK3蛋白表达水平较卵巢良性肿瘤组织显著升高。卵巢癌组织miR-144-3p、SGK3表达的相关性结果显示: 卵巢癌患者卵巢组织中miR-144-3p表达水平与SGK3蛋白表达水平呈显著负相关。SGK3在卵巢癌中呈现高表达时, 癌细胞生长、增殖及迁移能力明显增强。同时, miR-144-3p可靶向SGK3激活Hippo信号通路, miR-144-3p过表达通过激活Hippo信号通路来抑制卵

巢癌细胞的生长、增殖和侵袭。在哺乳动物中, Hippo信号通路的核心是激酶级联反应, 其上游具有感受胞外生长抑制信号的膜蛋白受体, 当胞外生长抑制信号刺激时, Hippo信号通路则被激活, 最终磷酸化其下游效应分子Yes相关蛋白(YAP)和具有PDZ结合基序的转录共激活因子(TAZ), 当YAP和TAZ活跃时, 它们易位进入细胞核中, 与TEAD转录因子家族结合, 并诱导参与细胞增殖, 存活和迁移的多种基因的表达, 从而实现了对细胞生长的调控^[30]。目前, 关于OC的早期诊断和晚期治疗之间存在不足, 由于OC与异常途径关系密切, 应加强基础研究与临床应用的结合。SGK能否作为OC的治疗靶点或其他临床治疗, 需进一步研究。

3.4 SGK在乳腺癌中的作用

Sun等^[31]使用微阵列检测技术研究浸润性导管癌, 结果表明: 与相邻的非癌组织和正常乳腺组织相比, SGK3在乳腺癌组织中的表达水平更高; 细胞周期分析显示SGK3蛋白可能会改变肿瘤细胞的行为; 细胞生长曲线结果表明SGK3过表达的细胞比空白对照组、阴性对照组表现出更强的增殖速率; 迁移测试证实SGK3有助于肿瘤细胞的恢复和侵袭。Vasudevan等^[32]发现: 在PIK3CA突变型乳腺癌细胞系中, 1个亚群的恶化依赖于PDK1和mTORC2介导的SGK3活化(而不是介导AKT的活化)。在PIK3CA突变型乳腺癌细胞中, SGK3激活与INPP4B的表达升高有关, INPP4B正调控SGK3活性, 从而促进肿瘤细胞的增殖, 迁移和生长。

Machado等^[33]研究表明: 在恶性肿瘤中, L-plastin在肌动蛋白结构中高度富集, L-plastin Ser5磷酸化促进了乳腺癌细胞的迁移和侵袭。进一步的体外激酶测定评估了3种SGK亚型磷酸化L-plastin Ser5的能力, 结果显示: SGK3能够磷酸化L-plastin Ser5, SGK2能够诱导弱的L-plastin Ser5磷酸化, 而SGK1没有表现出这种磷酸化能力。另外, Machado等^[33]还证明了L-plastin是ERK/MAPK和PI3K/SGK信号通路的下游分子, ERK/MAPK通路参与乳腺癌细胞中L-plastin Ser5磷酸化。在MAPK信号转导通路中, SGK的地位类似于第2个AKT, SGK下游可通过ERK1/2活化产生生物学效应, ERK1/2磷酸化是信号从细胞膜到细胞核转导的关键, 许多上游元素参与此转导过程, 如GTPase-Ras、Raf-1、SGK和MEK双特异性激酶等。ERK1/2位于Ras的下游, 其激活主要由生长因子受体(或蛋白质酪氨酸激酶受体)介导, 且Ras、PKC和Raf蛋白也参与其中。通常ERK位于细胞

质中, 当其被磷酸化激活后迅速穿过核膜, 再激活某些转录因子(如EIk-1、c-Myc、STATs、Jun、Fos、ATF2和Max等)和/或P70核蛋白体S6激酶, 这些转录因子继续调节各自靶基因, 引起相应蛋白的表达或者活性的改变, 最终调节细胞产生特定的生物学效应^[34]。由于SGK对L-plastin Ser5的磷酸化促进乳腺癌细胞的侵袭、迁移, 因此阻断这种磷酸化事件可能是降低乳腺癌细胞侵袭性生长的有效替代方法。

此外, 还有研究^[35]指出: SGK家族是雌激素受体的主要基因靶点, 转录因子雌激素受体(estrogen receptor, ER)存在于70%以上的乳腺癌中。到目前为止, 虽然SGK在乳腺癌中的机制研究还不是很明朗, 但是SGK有望成为治疗乳腺癌的关键靶点。

3.5 SGK与其他肿瘤的关系

Guo等^[36]研究表明: SGK3和AKT共同促进了INPP4B驱动结肠癌细胞增殖。此外, Wang等^[37]利用SGK小干扰RNA沉默SGK的实验证实: 沉默SGK能抑制前列腺癌细胞系的生长。Scortegagna等^[4]研究证实: SGK3有助于BRAF突变型黑色素瘤的生长, 并且是潜在的治疗靶点, 研究该信号通路的抑制剂可能为黑色素瘤的临床治疗方案提供更多选择。Tsubaki等^[38]通过基因表达谱数据集分析表明: 在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)细胞中仅有几种基因的表达升高, SGK1是其中一员。SGK1表达高的患者对硼替佐米的敏感性较低, 总生存期短于SGK1表达低的患者。因此, SGK1的过度表达和激活与MM细胞对硼替佐米和依沙佐米的敏感性低有关。另外, 还有研究^[39]发现: 与正常子宫颈相比, 子宫颈中PDK1和SGK3过表达。

4 结语

SGK具有多种生物学功能, 是细胞信号转导通路和细胞磷酸化级联反应的交汇点, SGK既可以依赖于PI3K信号通路参与调控肿瘤的发生发展, 又可以独立于AKT介导肿瘤的增殖和恶性转化。SGK涉及多种肿瘤的发生、发展, 但在多数肿瘤中的具体作用机制尚不明确。由于SGK与AKT的结构和底物上的极度相似, SGK蛋白家族可能成为抗癌药物治疗的一个新的靶点, 能否成为非侵入性的生物学标志物, 现阶段也还存在很大争议, 随着各种检测手段的不断发展, 相信SGK分子与肿瘤发生

发展的关系在不久将会被阐明。SGK作为恶性肿瘤理想的分子标志物及有效治疗靶点将成为可能, 可为恶性肿瘤的基因治疗提供新的依据。

参考文献

1. Webster MK, Goya L, Ge Y, et al. Characterization of sgk, a novel member of the serine/threonine protein kinase gene family which is transcriptionally induced by glucocorticoids and serum[J]. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(4): 2031-2040.
 2. Bruhn MA, Pearson RB, Hannan RD, et al. Second AKT: the rise of SGK in cancer signalling[J]. *Growth Factors*, 2010, 28(6): 394-408.
 3. Laplante M, Sabatini DM, et al. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
 4. Scortegagna M, Lau E, Zhang T, et al. PDK1 and SGK3 contribute to the growth of BRAF-mutant melanomas and are potential therapeutic targets[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1399-1412.
 5. Lang F, Cohen P, et al. Regulation and physiological roles of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase isoforms[J]. *Sci STKE*, 2001, 2001(108): re17.
 6. Bruhn MA, Pearson RB, Hannan RD, et al. AKT-independent PI3-K signaling in cancer - emerging role for SGK3[J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 281-292.
 7. Waldegger S, Erdel M, Nagl UO, et al. Genomic organization and chromosomal localization of the human SGK protein kinase gene[J]. *Genomics*, 1998, 51(2): 299-302.
 8. Dai F, Yu L, He H, et al. Cloning and mapping of a novel human serum/ glucocorticoid regulated kinase-like gene, SGKL, to chromosome 8q12.3-q13.1[J]. *Genomics*, 1999, 62(1): 95-97.
 9. Xing Y, Liu D, Zhang R, et al. Structural basis of membrane targeting by the Phox homology domain of cytokine-independent survival kinase (CISK-PX)[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(29): 30662-30669.
 10. Malik N, Macartney T, Hornberger A, et al. Mechanism of activation of SGK3 by growth factors via the Class 1 and Class 3 PI3Ks[J]. *Biochem J*, 2018, 475(1): 117-135.
 11. Faes S, Dormond O, et al. PI3K and AKT: Unfaithful Partners in Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 21138-21152.
 12. Jhanwar-Uniyal M, Wainwright JV, Mohan AL, et al. Diverse signaling mechanisms of mTOR complexes: mTORC1 and mTORC2 in forming a formidable relationship[J]. *Adv Biol Regul*, 2019, 72: 51-62.
 13. Wei X, Luo L, Chen J, et al. Roles of mTOR signaling in tissue regeneration[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1075.
 14. Gagliardi PA, di Blasio L, Orso F, et al. 3-phosphoinositide-dependent kinase 1 controls breast tumor growth in a kinase-dependent but Akt-independent manner[J]. *Neoplasia*, 2012, 14(8): 719-731.
 15. Ilagan E, Manning BD, et al. Emerging role of mTOR in the response to cancer therapeutics[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(5): 241-251.
 16. Tessier M, Woodgett JR, et al. Role of the Phox homology domain and phosphorylation in activation of serum and glucocorticoid-regulated kinase-3[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(33): 23978-23989.
 17. Caers J, Van Valckenborgh E, Menu E, et al. Unraveling the biology of multiple myeloma disease: cancer stem cells, acquired intracellular changes and interactions with the surrounding micro-environment[J]. *Bull Cancer*, 2008, 95(3): 301-313.
 18. Kim J, Kim D, Jung H, et al. Identification and kinetic characterization of serum- and glucocorticoid-regulated kinase inhibitors using a fluorescence polarization-based assay[J]. *SLAS Discov*, 2021, 26(5): 655-662.
 19. Tang Z, Shen Q, Xie H, et al. Serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) is a predictor of poor prognosis in non-small cell lung cancer, and its dynamic pattern following treatment with SGK1 inhibitor and γ -ray irradiation was elucidated[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 1505-1515.
 20. Nie H, Xie X, Zhang D, et al. Use of lung-specific exosomes for miRNA-126 delivery in non-small cell lung cancer[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(2): 877-887.
 21. Yu Q, Luo J, Zhang J, et al. Oxymatrine inhibits the development of non-small cell lung cancer through miR-367-3p upregulation and target gene SGK3 downregulation[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(9): 5538-5550.
 22. Cao H, Xu Z, Wang J, et al. Functional role of SGK3 in PI3K/Pten driven liver tumor development[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 343.
 23. Liu F, Wu X, Jiang X, et al. Prolonged inhibition of class I PI3K promotes liver cancer stem cell expansion by augmenting SGK3/GSK-3 β / β -catenin signalling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 122.
 24. Wu M, Huang C, Huang X, et al. MicroRNA-144-3p suppresses tumor growth and angiogenesis by targeting SGK3 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2173-2181.
 25. Shen B, Li A, Wan YY, et al. Lack of PPAR β / δ -Inactivated SGK-1 Is Implicated in Liver Carcinogenesis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9563851.
 26. Shaik B, Zafar T, Balasubramanian K, et al. An Overview of Ovarian Cancer: Molecular Processes Involved and Development of Target-based Chemotherapeutics[J]. *Curr Top Med Chem*, 2021, 21(4): 329-346.
 27. Lyu T, Guo L, Chen X, et al. Ovarian preservation for premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Chinese retrospective study[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(6): 2492-2498.
 28. 姚海荣, 刘丹彤, 张纪妍, 等. MiR-144-3p靶向SGK3通过Hippo信号通路抑制卵巢癌的生长和侵袭[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(7): 1639-1649.
- YAO Hairong, LIU Dantong, ZHANG Jiyang, et al. MiR-144-3p inhibits

- the growth and invasion of ovarian cancer by targeting SGK3 via Hippo signaling pathway[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(7): 1639-1649.
29. 张明铭, 黄晶, 白华. 卵巢癌组织中miR-144-3_p和SGK3表达水平及其临床意义研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(1): 141-146.
ZHANG Mingming, HUANG Jing, BAI Hua. Expression levels and clinical significance of miR-144-3p and SGK3 in ovarian cancer[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science. Electronic Version*, 2019, 11(1): 141-146.
30. Meng Z, Moroishi T, Guan KL, et al. Mechanisms of Hippo pathway regulation[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(1): 1-17.
31. Sun X, Liu X, Liu BO, et al. Serum- and glucocorticoid-regulated protein kinase 3 overexpression promotes tumor development and aggression in breast cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(1): 437-444.
32. Vasudevan KM, Barbie DA, Davies MA, et al. AKT-independent signaling downstream of oncogenic PIK3CA mutations in human cancer[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(1): 21-32.
33. Machado RAC, Stojevski D, De Landtsheer S, et al. L-plastin Ser5 phosphorylation is modulated by the PI3K/SGK pathway and promotes breast cancer cell invasiveness[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 22.
34. 马莲环, 刘建. ERK1/2的研究进展[J]. *国外医学(生理、病理科学与临床分册)*, 2005, 25(3): 279-282.
MA Lianhuan, LIU Jian. Research progress of ERK1/2[J]. *Foreign Medical Sciences. Section of Pathophysiology and Clinical Medicine*, 2005, 25(3): 279-282.
35. Castel P, Toska E, et al. Chromatin regulation at the intersection of estrogen receptor and PI3K pathways in breast cancer[J]. *Mol Cell Oncol*, 2019, 6(6): e1625620.
36. Guo ST, Chi MN, Yang RH, et al. INPP4B is an oncogenic regulator in human colon cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35(23): 3049-3061.
37. Wang Y, Zhou D, Chen S, et al. SGK3 is an androgen-inducible kinase promoting prostate cancer cell proliferation through activation of p70 S6 kinase and up-regulation of cyclin D1[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(6): 935-948.
38. Tsubaki M, Takeda T, Matsuda T, et al. Activation of serum/glucocorticoid regulated kinase 1/nuclear factor- κ B pathway are correlated with low sensitivity to bortezomib and ixazomib in resistant multiple myeloma cells[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(1): 33.
39. Wang M, Qiao X, Cooper T, et al. HPV E7-mediated NCAPH ectopic expression regulates the carcinogenesis of cervical carcinoma via PI3K/AKT/SGK pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1049.

本文引用: 侯力, 孟峻. 血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶在恶性肿瘤中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(5): 1219-1224. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.032

Cite this article as: HOU Li, MENG Jun. Role of serum and glucocorticoid-induced protein kinases in malignant tumors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(5): 1219-1224. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.032