

• 论 著 •

脂联素通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭行为*

林怡昕^{1,2}, 朱小倩^{1,2}, 吴杏儿², 陈 康^{1,2,△}

1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524023; 2. 中山市人民医院检验医学中心, 广东中山 528403

摘 要: **目的** 探讨脂联素 (APN) 对卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其与磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路的潜在关联。 **方法** 选取 A2780 和 SKOV3 细胞系, 采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (qPCR) 方法检测脂联素受体 1 (ADIPOR1) mRNA 表达。通过细胞计数试剂盒 (CCK-8) 评估了 APN 对细胞增殖的影响, 并结合划痕实验和 Transwell 评估细胞迁移及侵袭能力。采用免疫印迹法 (Western Blot) 检测了 APN 作用后不同时间点 (0~60 min) 及干预组 (APN、LY294002、APN+LY294002) 中 PI3K、Akt、mTOR 及其磷酸化蛋白表达。 **结果** A2780 和 SKOV3 细胞均具有 AdipoR1 mRNA 的表达。与对照组比较, APN 显著增强了卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力 ($P < 0.05$)。在 APN 的刺激下, A2780 和 SKOV3 细胞中的磷酸化 (p)-Akt 和 p-mTOR 表达水平均呈显著上升趋势。A2780 细胞在第 30 分钟时达到 p-Akt 和 p-mTOR 表达的峰值, 而 SKOV3 细胞则在第 60 分钟时达到最高水平。与 APN 组相比, LY294002 组和 APN+LY294002 组中 p-mTOR 和 p-Akt 蛋白的表达水平显著降低 ($P < 0.001$)。 **结论** APN 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路增强卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭行为, 其效应可被 PI3K 抑制剂逆转, 为靶向干预卵巢癌进展提供了理论依据。

关键词: 卵巢癌; 脂联素; 细胞增殖; 细胞侵袭; 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号轴

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.003

中图法分类号: R737.31

文章编号: 1673-4130(2025)19-2319-07

文献标志码: A

Adiponectin regulates ovarian cancer cell proliferation, migration, and invasion via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway*

LIN Yixin^{1,2}, ZHU Xiaoqian^{1,2}, WU Xinger², CHEN Kang^{1,2,△}

1. First Clinical Medical College, Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China; 2. Center of Clinical Laboratory, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528403, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of adiponectin (APN) on the proliferation, migration, and invasion of ovarian cancer cells and its potential association with the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. **Methods** A2780 and SKOV3 cell lines were selected. AdipoR1 mRNA expression was detected by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). The CCK-8 assay was employed to evaluate APN-induced proliferation, while scratch wound healing and Transwell assays were conducted to assess migration and invasion capabilities. Western blot analysis was performed to measure the expression levels of PI3K, Akt, mTOR, and their phosphorylated forms (p-Akt, p-mTOR) at different time points (0–60 min) after APN treatment and across intervention groups (APN, LY294002, APN+LY294002). **Results** Both A2780 and SKOV3 cells expressed AdipoR1 mRNA. Compared with the control group, APN significantly enhanced the proliferation, migration, and invasion of ovarian cancer cells ($P < 0.05$). Under the stimulation of APN, the expression levels of p-Akt and p-mTOR in A2780 and SKOV3 cells showed a significant upward trend. The peak expression of p-Akt and p-mTOR in A2780 cells was observed at 30 minutes, while in SKOV3 cells, it occurred at 60 minutes. The expression levels of p-Akt and p-mTOR were significantly reduced in the LY294002 group and APN+LY294002 group ($P < 0.001$). **Conclusion** APN enhances the proliferation, migration, and invasion behavior of ovarian cancer

* 基金项目: 中山市社会公益科技研究项目 (WKZX2023JG0229)。

作者简介: 林怡昕, 女, 在读硕士研究生, 主要从事卵巢癌方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: ck521620@163.com。

cells by activating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, and its effect can be reversed by PI3K inhibitors, providing a theoretical basis for targeted intervention in ovarian cancer progression.

Key words: ovarian cancer; adiponectin; cell proliferation; cell invasion; phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signal axis

卵巢癌(OC)作为致死率最高的妇科恶性肿瘤,其高转移特性导致约 75%的 OC 患者在确诊时已发生腹膜或远处器官转移,患者 5 年生存率仅为 47%^[1-2]。尽管肿瘤转移是 OC 患者预后不良的主要诱因,其分子调控机制尚未完全阐明。研究发现,80%晚期 OC 病例伴随特征性的大网膜转移现象,提示脂肪微环境可能通过分泌脂肪因子参与肿瘤进展^[3-5]。其中,脂联素(APN)作为脂肪组织特异性分泌的多效性细胞因子,其分子结构包含独特的胶原样结构域与球状功能域,在肿瘤中呈现显著的双向调控效应:既可通过激活活化蛋白激酶(AMPK)信号通路抑制子宫内腺癌增殖,又能经酪氨酸蛋白激酶 2(JAK2)/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)信号通路促进乳腺癌转移^[6-10]。虽然脂联素受体 1(ADIPOR1)在 OC 组织中呈显著高表达,但 APN 对 OC 细胞恶性表型的调控作用仍存争议^[6-7]。基于磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路在 OC 恶性进展中的核心调控作用^[11-15],本研究创新性地提出“APN-PI3K/Akt/mTOR 调控轴”假说,通过体外实验系统评估 APN 对 OC 细胞增殖、迁移及侵袭的影响,结合关键点蛋白磷酸化水平的动态监测,揭示 APN 与 PI3K/Akt/mTOR 轴的潜在关联,为开发靶向脂肪代谢的 OC 治疗策略提供新方向。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞系 OC 细胞 A2780 和 SKOV3 均购自苏州海星生物科技有限公司。

1.1.2 主要试剂 APN、PI3K 抑制剂(LY294002)购自美国 MCE 公司;RPMI 1640 培养基、胎牛血清、0.25%胰蛋白酶(美国 Gibco 公司);CCK8 细胞增殖检测试剂盒(美国 APEX BIO 生物科技公司);Transwell 小室(英国 Corning 公司);磷酸酶抑制剂混合物、BCA 蛋白定量试剂盒(上海雅酶生物科技公司);引物序列、逆转录试剂盒、PCR 扩增试剂盒(生工生物工程公司);磷酸化(p)-Akt、PI3K、mTOR、p-mTOR 一抗(英国 Abcam 公司);Akt 一抗(美国 Cell Signaling Technology 公司);HRP 标记的羊抗兔 IgG 二抗(武汉博士德生物公司);GAPDH 内参(武汉赛维尔生物技术公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组 选用卵巢癌细胞株 A2780 和 SKOV3,每株细胞分为空白对照组(NC 组)、APN 处理组

(APN 组)、LY294002 组、联合处理组(APN + LY294002 组)。

1.2.2 细胞培养 细胞常规培养于 RPMI-1640 完全培养基(含 10%胎牛血清和 1%青霉素-链霉素双抗溶液),置于 37℃、5% CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱中。每 2~3 天更换新鲜培养基,当细胞汇合度达 80%~90%时进行传代和铺板。

1.2.3 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 AdipoR1 的转录水平 收集各组的细胞样本,依据试剂盒说明书,提取各组细胞的总 RNA。确定 RNA 样本的浓度和纯度,将其逆转录为 cDNA。在此过程中,选择 GAPDH 作为内参基因。采用 qPCR 仪器进行 PCR 扩增反应。采用 2^{-ΔΔCT} 法计算基因相对表达量,实验设置 3 次独立生物学重复。GAPDH 的引物序列为:上游 5'-AAGGTGAAGGTCGGAGTCAAC-3',下游 5'-GGGGTCATTGATGGCAAC AATA-3';AdipoR1 的引物序列则为:上游 5'-TCCTGCCAGTAACAGG-GAAG-3',下游 5'-GGTTGGCGATTACCCGTTTG-3'。

1.2.4 CCK-8 检测细胞增殖能力 选取处于对数生长期的 A2780 和 SKOV3 细胞,经胰酶消化处理后,调节细胞密度至每孔 2 000 个,接种至 96 孔板中,每个实验组设立 3 个重复孔。细胞贴壁 12 h 后更换含梯度浓度 APN(0.1、0.5、1、5 μg/mL)的完全培养基,对照组为基础培养基。培养 24 h 后,每孔加入 10 μL CCK-8 试剂,37℃避光孵育 1 h。使用酶标仪于 450 nm 波长检测吸光度(A 值)。

1.2.5 划痕实验检测细胞迁移能力 取对数生长期细胞接种于 6 孔板,置于 37℃、5% CO₂ 条件下培养 24 h 至单层细胞汇合度达 80%。使用 200 μL 移液器枪头垂直于孔板底部,沿直尺匀速划出宽度一致的线性划痕。随后用 PBS 洗涤 3 次,移除脱落细胞,更换为含 APN 的无血清培养基。分别于划痕后 0 h 及 24 h,通过倒置显微镜观察并采集细胞迁移图像。采用 ImageJ 软件进行图像分析,通过测量划痕面积计算细胞迁移率。

1.2.6 Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭能力 配置浓度为 1.5×10⁵ 个细胞的悬液,将其注入上室;同时,在下室中加入 1640 细胞培养液,并包含 10%胎牛血清。将 Transwell 小室置于 37℃、含 5% CO₂ 的细胞培养箱中进行恒温培养,培养时间为 36~48 h。培养结束后,去除培养基,用 PBS 洗涤小室 3 次,随后用 4%多聚甲醛固定 20 min。接着,用 0.1%结晶紫溶液进行染色 30 min,再次用 PBS 洗涤,并用湿润的

棉签轻柔擦拭小室内部,确保多余染料被去除。最后,观察并拍摄小室中的细胞状态,统计细胞数量。在检测细胞侵袭能力时,需在加入细胞悬液前,预先在 Transwell 小室内铺上一层 Matrigel 基质胶,并等待其凝固。接下来的操作步骤则与检测细胞迁移能力的流程保持一致。于倒置显微镜下随机选取 5 个区域拍照,通过 ImageJ 软件统计结晶紫阳性细胞数。

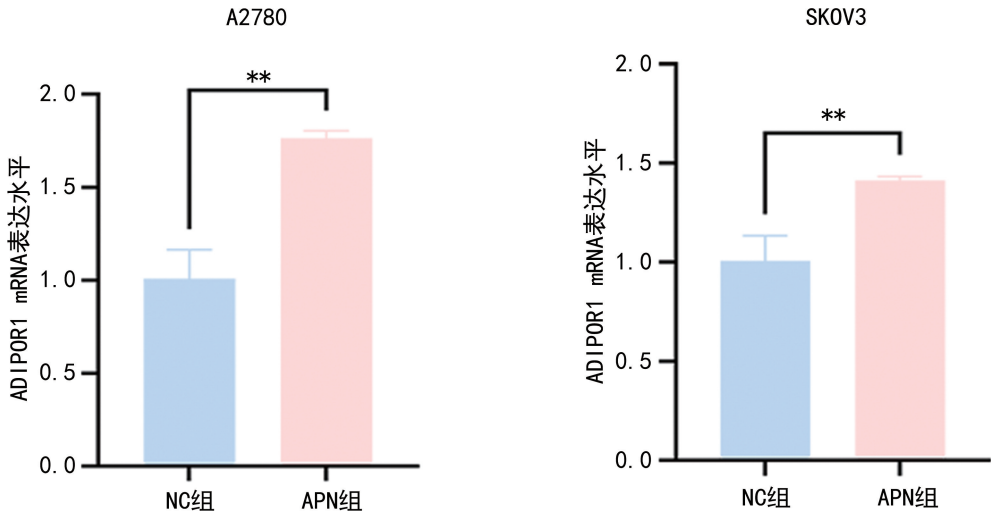
1.2.7 免疫印迹法(Western blot)检测 向各组细胞中分别加入 RIPA 裂解液、PMSF 以及磷酸酶抑制剂,以提取所需蛋白质。随后,使用 BCA 蛋白定量试剂盒精确测定提取蛋白质的质量浓度。将蛋白质样本与 6×蛋白上样缓冲液充分混合,并在 100℃下保温 10 min,使蛋白质发生变性。使用 7.5%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶进行电泳,实现蛋白质样本的有效分离。分离后,将蛋白质转移到 PVDF 膜上,并在 5.0%的脱脂奶粉溶液中进行封闭处理 1 h。分别加入稀释(1:1 000)的 PI3K、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR 及 GAPDH 抗体,在 4℃条件下孵育过夜。洗涤后,使用稀释(1:5 000)的二抗,在室温下孵育

1 h。最后,通过 Image J 软件对条带进行量化分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件、Graph-Pad Prism 9.5 及 ImageJ 图形软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对于多组样本间的差异性分析,本文选用了单因素方差分析(ANOVA)方法,采用 LSD-*t* 检验进行两两样本间的具体比较。所有实验均严格重复进行了 3 次。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 卵巢癌细胞中 ADIPOR1 mRNA 的表达 qPCR 检测显示,卵巢癌细胞系 A2780 及 SKOV3 均有 ADIPOR1 mRNA 表达。A2780 NC 组和 APN 组 ADIPOR1 表达水平分别为(1.01±0.16)和(1.76±0.04),两组间的差异具有统计学意义($t=8.115, P=0.0013$);SKOV3 NC 组和 APN 组 ADIPOR1 表达水平分别为(1.01±0.13)和(1.41±0.02),两组间的差异具有统计学意义($t=5.445, P=0.0055$)。见图 1。



注:与 NC 组比较, ** $P < 0.01$ 。

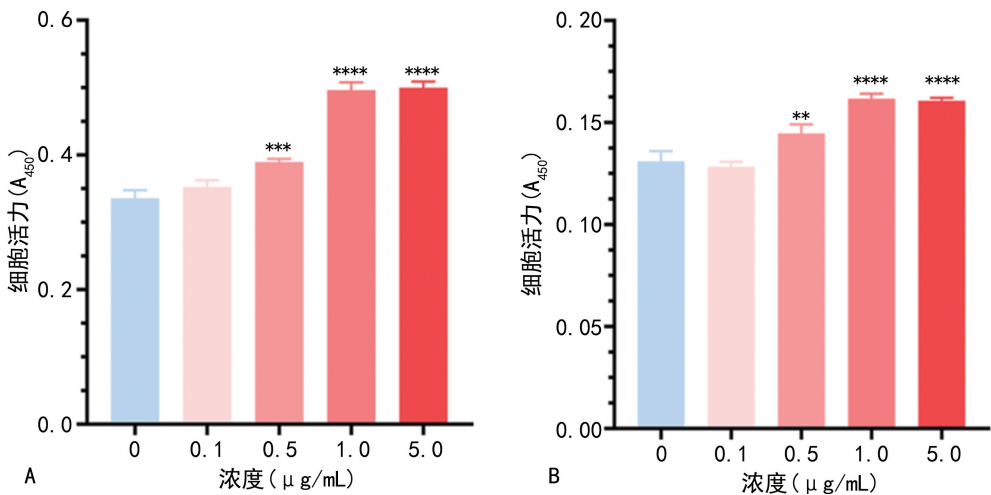
图 1 卵巢癌细胞 ADIPOR1 的 mRNA 转录水平

2.2 APN 对卵巢癌细胞增殖能力的影响 CCK-8 实验显示,APN 刺激显著增强卵巢癌细胞 A2780 和 SKOV3 增殖活性,且呈现剂量依赖性效应。当 APN 浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$,A2780 细胞的增殖能力为(0.5±0.01),与 NC 组相比,差异有统计学意义($F=184.4, P < 0.001$);SKOV3 细胞的增殖能力为(0.16±0.01),与 NC 组相比,差异具有统计学意义($F=61.95, P < 0.001$)。见图 2。

2.3 APN 对卵巢癌细胞迁移能力的影响 划痕实验显示,APN 刺激显著促进 OC 细胞迁移。A2780 细胞中 NC 组与 APN 组的细胞迁移率分别为(38.24±3.67)%与(51.56±3.67)%。两组间的差异具有统

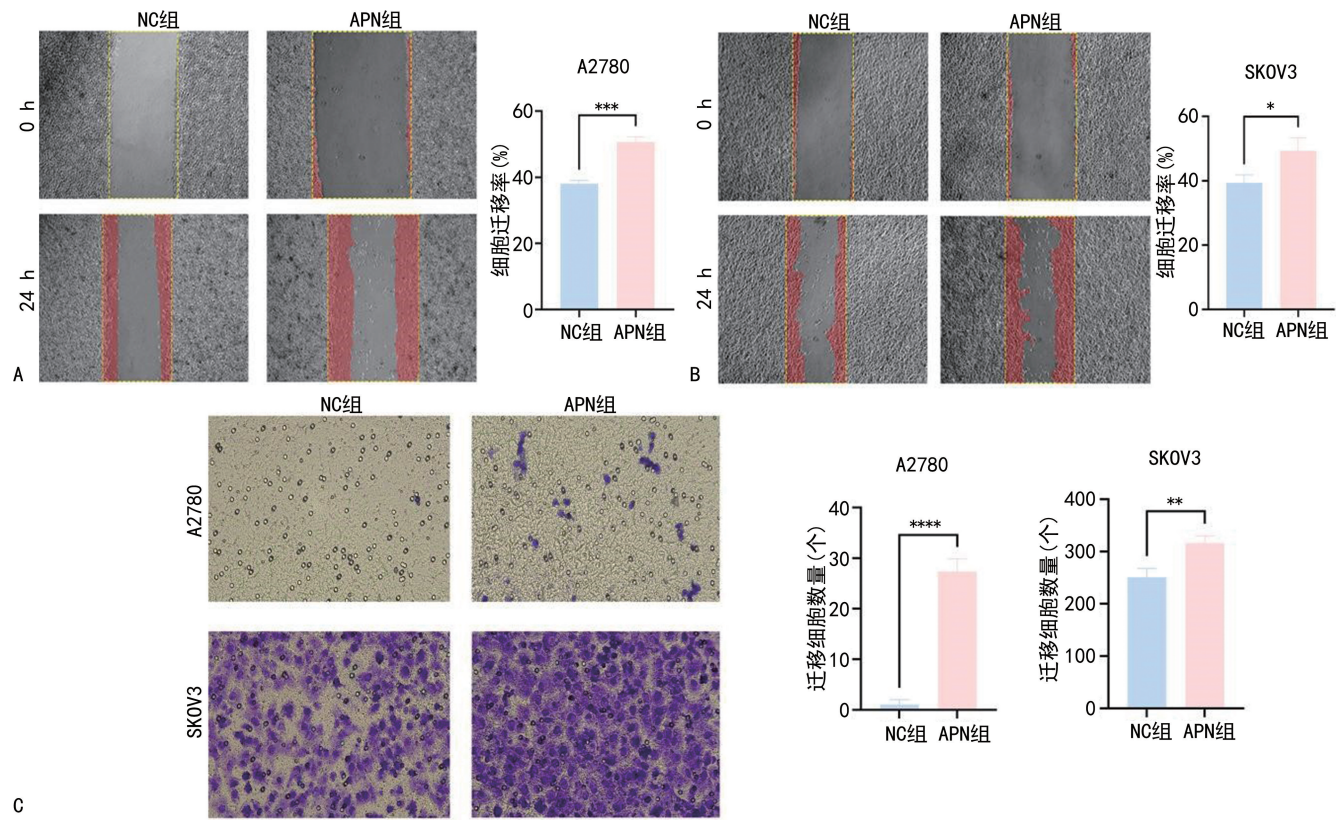
计学意义($t=12.02, P=0.0003$)。SKOV3 细胞中 NC 组与 APN 组的细胞迁移率分别为(39.72±2.12)%与(49.27±4.06)%。两组间的差异具有统计学意义($t=36.38, P=0.022$)。见图 3。

Transwell 迁移实验显示,APN 刺激显著促进 OC 细胞迁移。A2780 细胞中 NC 组与 APN 组的细胞迁移数量分别为(1.00±1.00)个与(27.33±2.52)个,两组间的差异具有统计学意义($t=16.84, P < 0.0001$)。SKOV3 细胞中 NC 组与 APN 组的细胞迁移数量分别为(250.67±17.04)个与(316.00±13.75)个,两组间的差异具有统计学意义($t=5.169, P=0.0067$)。见图 3。



注:A为 A2780 细胞;B为 SKOV3 细胞;与 NC 组比较,*** $P<0.01$,**** $P<0.0001$ 。

图 2 APN 对卵巢癌细胞增殖能力的影响



注:A为 A2780;B为 SKOV3;C为 Transwell 实验结果显示 APN 使卵巢癌细胞迁移能力增加;与 NC 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.01$,**** $P<0.0001$ 。

图 3 APN 对卵巢癌细胞迁移能力的影响($\times 200$)

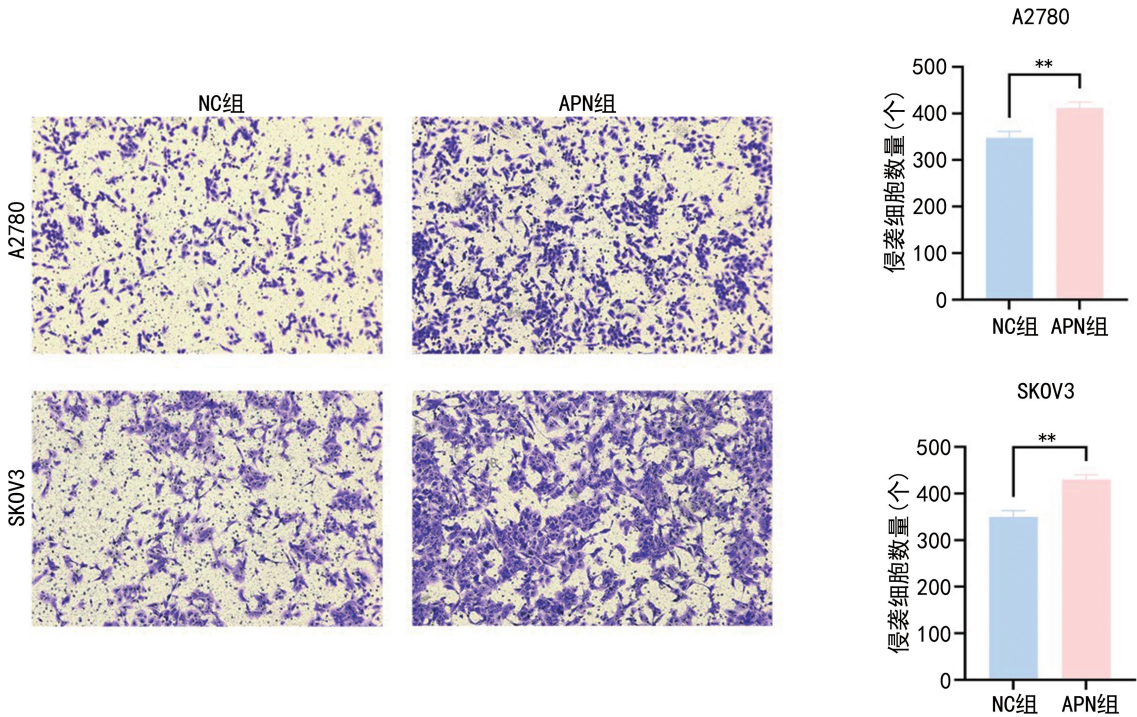
2.4 APN 对卵巢癌细胞侵袭能力的影响 Transwell 侵袭实验显示,APN 刺激显著促进 OC 细胞侵袭。A2780 细胞中 NC 组与 APN 组的细胞侵袭数量分别为(347.67 ± 13.65)个与(411.67 ± 12.58)个,两组间比较,差异有统计学意义($t=5.971, P=0.004$)。SKOV3 细胞中 NC 组与 APN 组的细胞侵袭数量分别为(349.67 ± 13.50)个与(430.00 ± 10.00)个,两组间的差异具有统计学意义($t=8.281, P=0.0012$)。见图 4。

2.5 APN 对 PI3K/Akt/mTOR 相关通路蛋白表达的影响 Western Blot 检测显示,在时间梯度实验中,与空白对照组 0 min 比较,A2780 细胞在第 30 分钟时 p-mTOR 和 p-Akt 蛋白磷酸化表达均显著升高并达到峰值($P<0.01$);而 SKOV3 细胞的磷酸化峰值则出现在 60 min, p-mTOR 和 p-Akt 表达量较 0 min 组显著增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 5。

2.6 APN 联用 LY294002 对 PI3K/Akt/mTOR 相

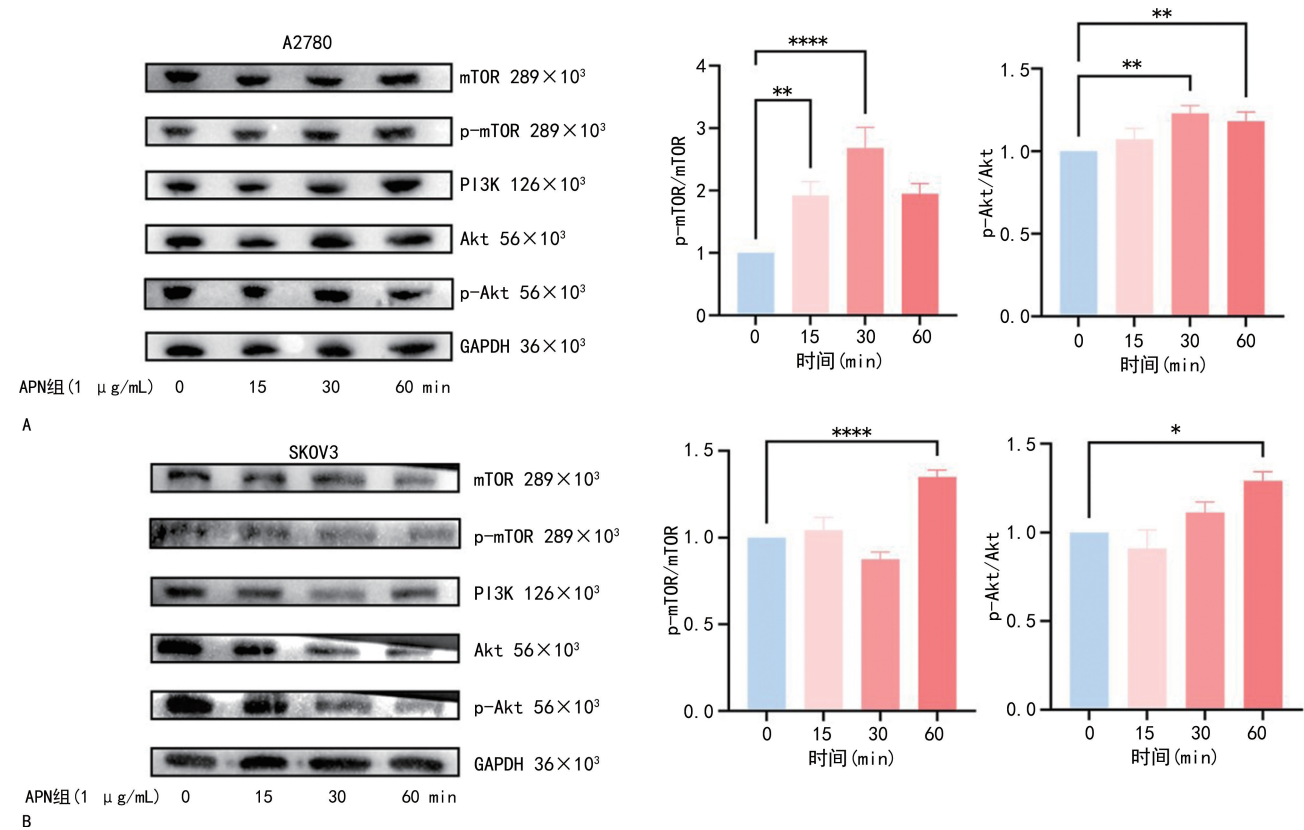
关通路蛋白表达的影响 Western Blot 实验显示,与单用 APN 组相比,LY294002 单独处理组 p-mTOR 和 p-Akt 蛋白磷酸化水平显著降低($P<0.05$);而联

合处理组的抑制作用更为显著,两种蛋白的磷酸化表达较 APN 组下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。见图 6。



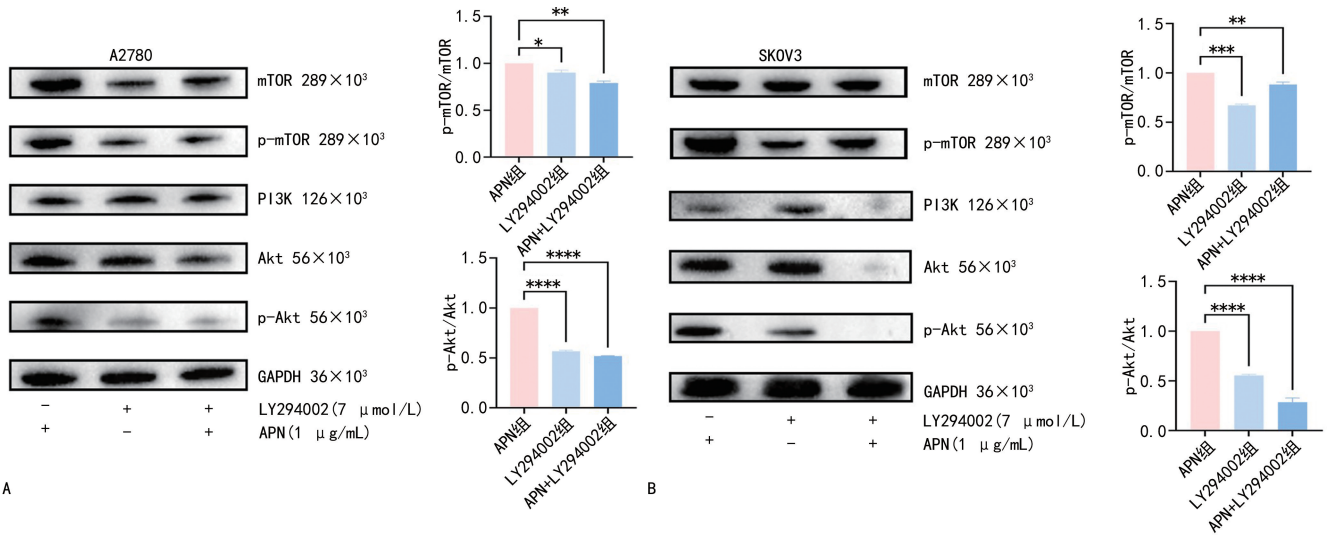
注:Transwell 实验结果显示 APN 使卵巢癌细胞侵袭能力增加;与 NC 组比较, ** $P<0.01$ 。

图 4 APN 对卵巢癌细胞侵袭能力的影响 (×200)



注:A 为 A2780;B 为 SKOV3;与第 0 分钟比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ 。

图 5 APN 不同作用时间相关通路蛋白磷酸化水平



注:A为 A2780;B为 SKOV3;与 APN 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$,**** $P<0.0001$ 。

图 6 APN 联用 PI3K 抑制剂相关通路蛋白磷酸化水平

3 讨 论

本研究揭示,外源性 APN 刺激可显著增强 OC 细胞的增殖、侵袭及迁移能力,其促癌效应与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活存在机制关联。这一发现与既往研究形成互证:流行病学证据显示,升高的 APN 水平与肝细胞癌发病风险呈正相关^[15-16];在胃癌临床样本中,APN 过表达与高级别病理分期及低分化状态显著相关。此外,APN 的促癌效应具有组织特异性——在结直肠癌中通过激活 JAK3/STAT3 通路介导肿瘤进展,而在乳腺癌中则主要依赖 MAPK 信号级联反应^[17-18]。本研究证实,相较于其他肿瘤类型,APN 在 OC 中特异性激活 PI3K/Akt/mTOR 轴,可能与 OC 独特的腹腔转移微环境中脂肪细胞旁分泌作用密切相关。这些发现系统阐释了 APN 通过多维度信号网络调控肿瘤生物学行为的分子基础,为开发组织特异性靶向治疗策略提供了重要依据。

OC 作为女性生殖系统中最具侵袭性的恶性肿瘤之一,其高病死率与癌细胞的远处转移和广泛扩散相关。从分子机制层面来看,卵巢癌的转移过程受到多重因素的调控:肿瘤微环境作为癌细胞转移的“土壤”,其细胞组分、分子网络及细胞外基质共同构成了复杂的调控网络。在遗传层面,BRCA1/2、TP53、PTEN 等关键基因的突变和表达失调显著增强了癌细胞的转移潜能。从信号转导角度来看,PI3K/Akt、MAPK、Wnt/ β -catenin 等经典通路不仅参与肿瘤的发生发展,更在转移过程中发挥重要调控功能,这为开发靶向治疗策略提供了潜在切入点^[19-20]。临床证据显示在 OC 患者大网膜转移的腹水中 APN 浓度显著高于原发灶,提示 APN 可能通过脂肪-肿瘤交互作用促进 OC 转移^[21]。本研究阐明 APN 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 轴促进 OC 细胞侵袭,为脂肪源性因子调控转移提供了直接证据。然而,APN 的肿瘤

生物学效应存在组织异质性,有研究指出,APN 在前列腺癌、子宫内膜癌中呈抗癌作用^[22]。单细胞测序数据显示 OC 转移灶中 ADIPOR1+ 细胞比例显著高于原发灶^[23],提示 APN 受体时空动态表达可能决定其促转移功能优势。

已有研究表明,APN 通过促进 OC 细胞迁移和肿瘤血管生成参与 OC 进展^[24],但其具体作用机制尚待深入阐明。近年来,PI3K/Akt/mTOR 通路在卵巢癌的发生中受到广泛关注,该通路在细胞增殖、迁移、凋亡及细胞外基质降解等方面发挥关键作用。PI3K 催化生成的磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)通过 PDK1 依赖性磷酸化激活 Akt(Thr308/Ser473 位点),进而诱导 mTORC1 复合体形成,促进 Cyclin D1 等细胞周期蛋白表达,加速 G1/S 期转换。Akt 介导的 BAD 蛋白 Ser136 位点磷酸化可抑制 Bax/Bak 寡聚化,使 caspase-9 活化率降低。该通路通过磷酸化激活己糖激酶 HK2 和 ATP-柠檬酸裂解酶,显著增强糖酵解通量和脂质合成^[26-27]。mTORC1 通过激活 NF- κ B 上调 MMP-9 和 VEGF-A,促进细胞外基质降解和血管新生^[28]。本研究揭示 APN 通过特异性激活 Akt 和 mTOR 磷酸化驱动 OC 恶性进展,其效应可被 PI3K 抑制剂逆转,证实该通路在 APN 促癌效应中的核心地位。这一发现不仅初步验证了脂肪-肿瘤交互理论,更为 OC 治疗提供了可干预的分子靶点。

然而,本研究仍存在一些局限性。首先,研究主要集中于体外细胞实验,缺乏体内实验数据的支持;其次,ADIPOR1 是否直接介导 APN 对 PI3K 通路的激活,需通过 CRISPR 敲除和 Co-IP 实验验证;最后,APN 在卵巢癌微环境中的作用及其与其他信号通路的交互关系仍需进一步探索。基于以上发现和局限性,未来研究应着重于:(1)建立动物模型以验证 APN 在体内的促癌作用;(2)深入探讨 APN 受体在

信号传导中的具体机制;(3)研究 APN 与其他信号通路的交互作用;(4)探索 APN 与其他微环境因子(如外泌体、免疫细胞)的交互网络。这些研究将有助于更全面地理解 APN 在卵巢癌中的作用,并为开发新的治疗策略提供理论依据。

参考文献

- [1] LONGUESPÉE R, BOYON C, DESMONS A, et al. Ovarian cancer molecular pathology [J]. *Cancer Metast Rev*, 2012, 31(3/4): 713-332.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [3] YIN M, SHEN J, YU S, et al. Tumor-Associated Macrophages (TAMs): a critical activator in ovarian cancer metastasis [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 8687-8699.
- [4] MUKHERJEE A, CHIANG CY, DAIFOTIS HA, et al. Adipocyte-Induced FABP4 expression in ovarian cancer cells promotes metastasis and mediates carboplatin resistance [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8): 1748-1761.
- [5] BUNNELL B A, MARTIN E C, MATOSSIAN M D, et al. The effect of obesity on adipose-derived stromal cells and adipose tissue and their impact on cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2022, 41(3): 549-573.
- [6] NGUYEN T M D. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology [J]. *Int J Prev Med*, 2020, 11: 136.
- [7] DI ZAZZO E, POLITO R, BARTOLLINO S, et al. Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 839.
- [8] FANG H, JUDD R L. Adiponectin regulation and function [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(3): 1031-1063.
- [9] NEHME R, DIAB-ASSAF M, DECOMBAT C, et al. Targeting adiponectin in breast cancer [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(11): 2958.
- [10] ŚLABUSZEWSKA-JÓŹWIAK A, LUKASZUK A, JANICKA-KOŚNIK M, et al. Role of leptin and adiponectin in endometrial cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5307.
- [11] MABUCHI S, KURODA H, TAKAHASHI R, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1): 173-179.
- [12] LI H, ZENG J, SHEN K. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as a therapeutic target for ovarian cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(6): 1067-1078.
- [13] GASPARRI M L, BARDHI E, RUSCITO I, et al. PI3K/AKT/mTOR pathway in ovarian cancer treatment: are we on the right track [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2017, 77(10): 1095-1103.
- [14] DOBBIN Z C, LANDEN C N. The importance of the PI3K/AKT/MTOR pathway in the progression of ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(4): 8213-8227.
- [15] JI D, ZHAO Q, QIN Y, et al. Germacrone improves liver

fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(9): 1866-1875.

- [16] PARK P H, SANZ-GARCIA C, NAGY L E. Adiponectin as an anti-fibrotic and anti-inflammatory adipokine in the liver [J]. *Curr Pathobiol Rep*, 2015, 3(4): 243-252.
- [17] UMAR M I, HASSAN W, MURTAZA G, et al. The adipokine component in the molecular regulation of cancer cell survival, proliferation and metastasis [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 1609828.
- [18] JIA Z, LIU Y, CUI S. Adiponectin induces breast cancer cell migration and growth factor expression [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 1239-1245.
- [19] YEUNG T L, LEUNG C S, YIP K P, et al. Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A review in the theme; cell and molecular processes in cancer metastasis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 309(7): C444-C456.
- [20] QUEZADA C, TORRES Á, NIECHI I, et al. Molecular pathways involved in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: a systematic review [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 589567.
- [21] 冯跃琴. 卵巢癌患者与健康志愿者脂联素水平检测及脂联素对卵巢癌细胞增殖与调亡的调控作用研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [22] LARSSON S C, SPYROU N, MANTZOROS C S. Body fatness associations with cancer: evidence from recent epidemiological studies and future directions [J]. *Metabolism*, 2022, 137: 155326.
- [23] ZHANG D, LU W, CUI S, et al. Establishment of an ovarian cancer omentum metastasis-related prognostic model by integrated analysis of scRNA-seq and bulk RNA-seq [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 123.
- [24] OUH Y T, CHO H W, LEE J K, et al. CXC chemokine ligand 1 mediates adiponectin-induced angiogenesis in ovarian cancer [J]. *Tumour Biol*, 2019, 42(4): 1010428319842699.
- [25] LI X, MA X, MIAO Y, et al. Duvelisib attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(3): 422-434.
- [26] HE Y, SUN M M, ZHANG G G, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 425.
- [27] POPOVA NV, JÜCKER M. The role of mTOR signaling as a therapeutic target in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1743.
- [28] LI H, PREVER L, HIRSCH E, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3517.