·论 著·

miR-144-3p 靶向 CaMKK2 调控 PI3K/PDK1/Akt 信号通路抑制卵巢癌血管生成的机制

陈珍，叶丽

【摘要】目的 探讨 miR-144-3p 靶向钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2（CaMKK2）调控磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）/3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1（PDK1）/蛋白激酶 B（Akt）信号通路抑制卵巢癌血管生成的机制。方法 在人卵巢癌细胞 OC3 中，采用双荧光素酶法检测 miR-144-3p 与 CaMKK2 的靶向性。将 OC3 细胞分为 NC 组、miR-144-3p 组、CaMKK2 组和 miR-144-3p+CaMKK2 组，分别进行 miR-144-3p、CaMKK2 过表达载体及其阴性对照的共转染，另设置人正常卵巢上皮细胞 IOSE80 细胞作为对照组、未转染 OC3 细胞作为正常对照组。CCK-8 法检测细胞增殖情况，Transwell 和划痕实验检测细胞迁移能力，体外小管形成试验、鸡胚绒毛尿囊膜（CAM）实验检测血管生成情况，Western blot 和 RT-qPCR 检测 CaMKK2、PI3K、PDK1、Akt 和血管内皮生长因子（VEGF）蛋白和 mRNA 表达水平。结果 转染 CaMKK2 3’UTR WT+miR-144-3p mimic 的相对荧光素酶活性低于转染 CaMKK2 3’UTR WT+miR-NC（$P < 0.05$）。与 NC 组比较，miR-144-3p 组细胞活性、迁移细胞数、划痕愈合率、CAM 实验新生血管数降低，小管形成抑制率升高（$P < 0.05$）；CaMKK2 组细胞活性、迁移细胞数、划痕愈合率、CAM 实验新生血管数升高，小管形成抑制率降低（$P < 0.05$）；且 CaMKK2 组细胞活性、迁移细胞数、划痕愈合率、CAM 实验新生血管数高于 miR-144-3p+CaMKK2 组，小管形成抑制率低于 miR-144-3p+CaMKK2 组（$P < 0.05$）。与对照组比较，正常对照组、NC 组、CaMKK2 组 PI3K、PDK1、Akt、VEGF 相对蛋白表达量、mRNA 相对升高（$P < 0.05$），miR-144-3p 组降低（$P < 0.05$）；与正常对照组、NC 组比较，miR-144-3p 组 PI3K、PDK1、Akt、VEGF 相对蛋白表达量降低（$P < 0.05$），CaMKK2 组升高（$P < 0.05$），且 CaMKK2 组高于其他各组（$P < 0.05$）。结论 miR-144-3p 可靶向 CaMKK2 调控 PI3K/PDK1/Akt 信号通路抑制卵巢癌血管生成。

【关键词】 卵巢肿瘤；癌；miR-144-3p；钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2；PI3K/PDK1/Akt 信号通路；血管生成
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.09.003
【中图分类号】 R737.31 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)09-0889-06

The mechanism of miR-144-3p inhibiting angiogenesis of ovarian cancer by targeting CaMKK2 to regulate PI3K/PDK1/Akt signaling pathway

CHEN Zhen, YE Li (Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 318050, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective To explore the mechanism of miR-144-3p inhibit angiogenesis of ovarian cancer by targeting calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2 (CaMKK2) regulating phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/3-phosphoinositide dependent protein kinase 1 (PDK1)/protein kinase B (Akt) signaling pathway. **Methods** The targeting of miR-144-3p and CaMKK2 were detected by dual luciferase assay in human ovarian cancer cell OC3. The OC3 cells were divided into NC group (transfected with miR-NC+CaMKK2 NC), miR-144-3p group (transfected with miR-144-3p mimic+CaMKK2 NC), CaMKK2 group (transfected with miR-NC+CaMKK2 vector) and miR-144-3p+CaMKK2 group (transfected with miR-144-3p mimic+CaMKK2 vector), human normal ovarian epithelial cell IOSE80 cells were set as control group, and untransfected OC3 cells were set as normal control group. The cell proliferation was detected by cell count kit-8 (CCK-8), and the cell migration ability was detected by transwell

基金项目： 台州市社会发展科技计划项目（23ywb55）
作者单位： 318050 浙江省台州，浙江省台州医院
通信作者： 陈珍，Email：chenz@enzemed.com

and scratch assay. The angiogenesis was detected by tubule formation test and chicken embryo chorioallantoic membrane (CAM) test *in vitro*. The protein and mRNA expressions of CaMKK2, PI3K, PDK1, Akt and vascular endothelial growth factor (VEGF) were detected by western blot and RT-qPCR, respectively. **Results** The relative luciferase activity of CaMKK2 3'UTR WT+miR-144-3p mimic transfection was lower than that of CaMKK2 3'UTR WT+miR-NC transfection ($P < 0.05$). Compared with NC group, the cell viability, the number of migrated cells, scratch healing rate and the number of neovascularization were decreased while the inhibition rate of tubule formation was increased in miR-144-3p group (all $P < 0.05$); the cell viability, the number of migrated cells, scratch healing rate and the number of neovascularization were enhanced while the tubule formation inhibition rate was reduced in CaMKK2 group (all $P < 0.05$). The cell viability, the number of migrated cells, scratch healing rate and number of neovascularization in CaMKK2 group were higher than those in miR-144-3p+CaMKK2 group while the inhibition rate of tubule formation was lower (all $P < 0.05$). Compared with control group, the protein and mRNA expressions of PI3K, PDK1, Akt and VEGF were enhanced in normal control group, NC group and CaMKK2 group (all $P < 0.05$), while the miR-144-3p group were reduced (all $P < 0.05$). Compared with normal control group and NC group, the protein expressions of PI3K, PDK1, Akt and VEGF were lowered in miR-144-3p group (all $P < 0.05$), while the CaMKK2 group were increased (all $P < 0.05$). **Conclusions** miR-144-3p can inhibit angiogenesis of ovarian cancer by targeting CaMKK2 to regulate PI3K/PDK1/Akt signaling pathway.

【Key words】 Ovarian cancer; Carcinoma; miR-144-3p; Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2; PI3K/PDK1/Akt signaling pathway; Angiogenesis

[Modern Practical Medicine,2025,37(9):889-894]

卵巢癌的发病率和死亡率在妇科恶性肿瘤中居于前列。据预测，我国卵巢癌年龄标准化发病率、死亡率预计达 2.96/10 万人、1.69/10 万人[1]。肿瘤血管生成有利于细胞增殖和转移，是卵巢癌进展和转移的重要驱动因素，血管生成抑制剂治疗可显著改善复发性卵巢癌患者的客观缓解率和生存期[2]。钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2（calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2，CaMKK2）在多种恶性肿瘤中高表达，且被证实与化疗药物耐药的免疫表型相关，具有促癌作用。其通过调节肌动蛋白细胞骨架动力学，促进肿瘤侵袭，下调其表达可抑制卵巢癌转移[3-4]。miR-144-3p 在多种癌症中低表达，并通过靶向关键基因抑制癌症的增殖和侵袭，过表达 miR-144-3p 可促进细胞自噬，抑制卵巢癌发展[5]。然而，miR-144-3p 在卵巢癌中的作用机制尚未明确。基于此，本研究探讨 miR-144-3p 对 CaMKK2 的靶向调控作用及其在卵巢癌血管生成中的作用，为卵巢癌的靶向治疗提供新思路和潜在靶点，现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞来源 人卵巢癌细胞 OC3、人正常卵巢上皮细胞 IOSE80 细胞、人脐静脉内皮细胞 HUVECs 购于中国科学院上海细胞库。

1.1.2 主要试剂 Lipofectamine 2000 转染试剂盒购于美国 Invitrogen 公司，CaMKK2 3'UTR 野生型、突变型载体（CaMKK2 3' UTR WT、CaMKK2 3' UTR mut1、CaMKK2 3'UTR mut2）、miR-144-3p mimic、CaMKK2、CaMKK2 vector 及空白/阴性对照（miR-NC、CaMKK2-NC）购于上海吉凯基因医学科技股份有限公司，双荧光素酶报告实验试剂盒购于碧云天生物技术公司，CCK-8 检测试剂盒、SDS-PAGE 凝胶、BCA 蛋白定量试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司，Matrigel 基质胶购于美国 BD 公司，SPF 级鸡胚购自南京竹顺生物技术有限公司，CaMKK2、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1（3-phosphoinositide dependent protein kinase 1，PDK1）、蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）兔抗购于 Abcam 公司，PCR 试剂盒购于日本 takara 公司，PCR 引物由上海生工生物工程技术服务有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 双荧光素酶报告实验检测 miR-144-3p/CaMKK2 靶向性 将 OC3 细胞接种于 24 孔板（2.5×10^5 个/ml），培养至细胞融合度 70%左右，将 CaMKK2 3'UTR WT、CaMKK2 3'UTR mut1、CaMKK2 3'UTR mut2 分别与 miR-NC、miR-144-3p 共转染 OC3 细

胞，培养6～8 h，更换培养基后继续培养48 h。去除培养基，PBS清洗细胞2次，加入裂解液裂解细胞，4 ℃，12 000 r/min离心10 min，根据试剂盒说明书要求加入试剂并检测荧光素酶值，重复3次，取平均值，目标荧光酶活性=目标荧光酶活性/CaMKK2 3’UTR WT+miR-NC荧光酶活性。

1.2.2 分组 将OC3细胞分为NC组、miR-144-3p组、CaMKK2组和miR-144-3p+CaMKK2组。取对数生长期细胞接种于24孔板中（2.5×10^5个/ml），根据Lipofectamine 2000说明书进行载体共转染，NC组，转染miR-NC+CaMKK2 NC；miR-144-3p组，转染miR-144-3p mimic+CaMKK2 NC；CaMKK2组，转染miR-NC+CaMKK2 vector；miR-144-3p+CaMKK2组，转染miR-144-3p mimic+CaMKK2 vector。转染12 h后更换培养基继续培养48 h，收集细胞验证转染效率。另设人正常卵巢上皮细胞IOSE80细胞作为对照组，未转染OC3细胞作为正常对照组，常规培养，不做额外干预。

1.2.3 条件培养基（conditioned medium，CM）制备 各组OC3细胞（除正常对照组）用DMEM/F12培养基（含10%胎牛血清和1%双抗）培养，培养条件：37 ℃，5% CO_2。细胞密度至80%～90%换用无血清培养基继续培养2 d，1 000 r/min离心5 min收集上清，即为CM，保存于4 ℃冰箱。

1.2.4 CCK-8法检测HUVECs增殖 将100 μl HUVECs接种于96孔板中（3×10^4个/ml），加入20 μl各组CM培养24 h，加入10 μl CCK-8溶液孵育2 h，用酶标仪检测450 nm波长下的吸光度，重复3次，取平均值。

1.2.5 Transwell实验和划痕实验检测HUVECs迁移能力 （1）Transwell实验：将100 μl HUVECs接种至Transwell上室（5×10^5个/ml），下室加入600 μl培养基和50 μl各组CM。孵育24 h后，去除上室细胞，多聚甲醛固定细胞并染色，计数迁移细胞数，重复3次，取平均值。（2）划痕实验：将1 ml HUVECs接种至6孔板中（5×10^5个/ml），用移液枪头沿6孔板底部划直线，PBS冲洗，加入2 ml培养基和100 μl各组CM，培养24 h后测量划痕距离，重复3次，取平均值。

1.2.6 HUVECs体外小管形成试验 将100 μl HUVECs接种于铺入Matrigel基底胶的96孔板中（5×10^5个/ml），加入20 μl各组CM，培养24 h，观察HUVECs体外小管的形成情况并计算小管形成抑制率。小管形成抑制率（%）=（对照孔小管个数− 目标组小管个数）/对照孔小管个数×100%。

1.2.7 鸡胚绒毛尿囊膜（CAM）实验 孵育鸡胚（37.8 ℃，湿度60%），2 h翻蛋一次，去除死胚。孵育8 d时，在气室中心钻小孔，去除气室蛋壳、卵膜。将硅胶环置于大血管处，在环内加入90 μl各组CM后封口，培养3 d后，计数硅胶环内的血管数。

1.2.8 Western blot检测蛋白表达水平 提取各组细胞总蛋白，BCA法进行蛋白定量，配置电泳凝胶进行电泳，并转移至PVDF膜上，5 %脱脂牛奶封闭60 min，洗膜后4 ℃孵育CaMKK2、PI3K、PDK1、Akt、VEGF抗体稀释液（1∶800）过夜，洗膜，室温孵育二抗90 min，显影后采集图像，以GAPDH为内参分析条带灰度值。

1.2.9 RT-qPCR检测mRNA相对表达 取各组细胞总RNA，定量后将RNA逆转录为cDNA。按试剂盒说明书要求配置PCR反应体系，在PCR仪中扩增，条件：95 ℃，12 min；95 ℃，62 s，60 ℃，35 s，循环40次，以U6、GAPDH为内参，使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算基因表达的相对量。引物序列见表1。

1.3 统计方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析，计量资料用均数±标准差表示，多组间比较使用单因素方差分析，多重比较使用LSD-*t*检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-144-3p/CaMKK2靶向性 相较于转染CaMKK2 3’UTR WT+miR-NC，转染CaMKK2 3’UTR WT+miR-144-3p mimic的相对荧光素酶活性明显降低（$P<0.05$），见封三图1。

2.2 转染后各组miR-144-3p、CaMKK2水平比较 转染后，与NC组、CaMKK2组比较，miR-144-3p组、miR-144-3p+CaMKK2组miR-144-3p mRNA表达量上调（均$P<0.05$），与NC组比较，miR-144-3p组CaMKK2蛋白表达量降低（$P<0.05$），CaMKK2组、miR-144-3p+CaMKK2组CaMKK2蛋白表达量升高（均$P<0.05$），且CaMKK2组高于miR-144-3p+

CaMKK2 组（$P < 0.05$），见封三图 2。

2.3 CM 对 HUVECs 细胞增殖的影响 与 NC 组比较，miR-144-3p 组细胞活性降低（$P < 0.05$），CaMKK2 组细胞活性升高（$P < 0.05$），且 CaMKK2 组高于 miR-144-3p+CaMKK2 组（$P < 0.05$），见封三图 3。

2.4 CM 对 HUVECs 细胞迁移能力的影响 与 NC 组比较，miR-144-3p 组迁移细胞数、划痕愈合率均降低（$P < 0.05$），CaMKK2 组迁移细胞数、划痕愈合率均升高（$P < 0.05$），且 CaMKK2 组高于 miR-144-3p+CaMKK2 组（$P < 0.05$），见图 1。

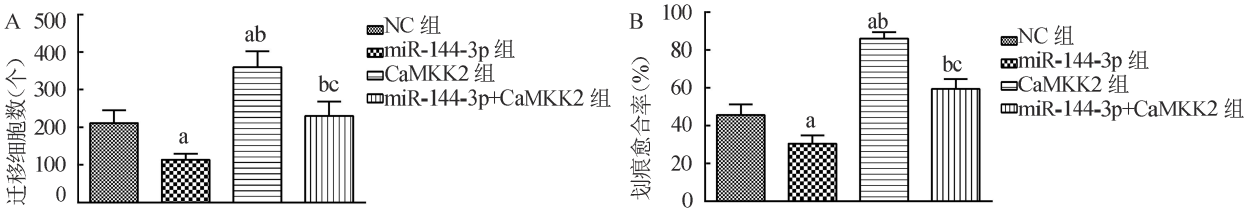
2.5 CM 对血管生成能力的影响 与 NC 组比较，miR-144-3p 组小管形成抑制率升高，新生血管数降低（均 $P < 0.05$），CaMKK2 组小管形成抑制率降低，新生血管数升高（均 $P < 0.05$），CaMKK2 组小管形成抑制率低于 miR-144-3p+CaMKK2 组，新生血管数高于 miR-144-3p+CaMKK2 组（均 $P < 0.05$），见图 2。

2.6 各组细胞 PI3K/PDK1/Akt 通路、VEGF 蛋白表达 与对照组比较，正常对照组、NC 组、CaMKK2 组 PI3K、PDK1、Akt、VEGF 蛋白表达量升高（均 $P < 0.05$），miR-144-3p 组降低（均 $P < 0.05$），与正常对照组、NC 组比较，miR-144-3p 组 PI3K、PDK1、Akt、VEGF 蛋白表达量降低（均 $P < 0.05$），CaMKK2 组升高（均 $P < 0.05$），且 CaMKK2 组高于其他各组（均 $P < 0.05$），见图 3。

2.7 各组细胞 PI3K/PDK1/Akt 通路、VEGF 基因表达 与对照组比较，正常对照组、NC 组、CaMKK2 组、miR-144-3p+CaMKK2 组 PI3K、PDK1、Akt、VEGF mRNA 表达量升高（均 $P < 0.05$），miR-144-3p 组降低（均 $P < 0.05$），与正常对照组、NC 组比较，miR-144-3p 组 PI3K、PDK1、Akt、VEGF mRNA 表达量降低（均 $P < 0.05$），CaMKK2 组升高（均 $P < 0.05$），且 CaMKK2 组高于其他各组（均 $P < 0.05$），见图 4。

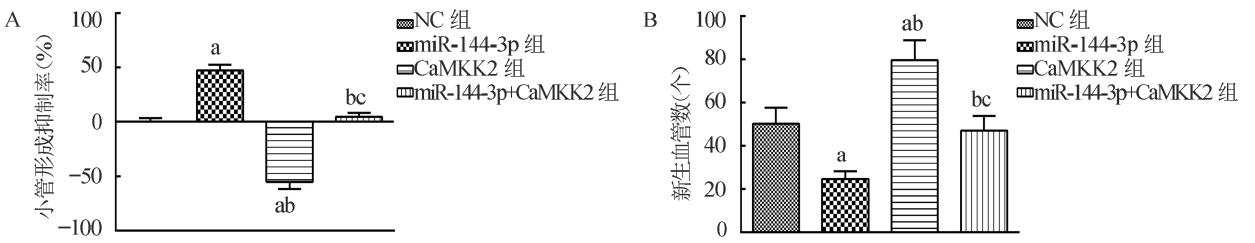
表 1 引物序列

名称	引物序列（5'→3'）
miR-144-3p	F：CCCTACAGTATAGATGATG
	R：TGCAGGGTCCGAGGT
CaMKK2	F：CGGTCGCAAGCTGTCTCTG
	R：GCGTCCGTTCATGTCCAGG
PI3K	F：AAACAGAGCCAAAGGGAAGG
	R：ATACCAGCCACAAAGGCTTC
PDK1	F：CTGTGATACGGATCAGAAACCG
	R：TCCACCAAACAATAAAGAGTGCT
Akt	F：AGCGACGTGGCTATTGTGAAG
	R：GCCATCATTCTTGAGGAGGAAGT
VEGF	F：AGGGCAGAATCATCACGAAGT
	R：AGGGTCTCGATTGGATGGCA
GAPDH	F：TCAAGAAGGTGGTGAAGCAGG
	R：TCAAAGGTGGAGGAGTGGGT
U6	F：CTCGCTTCGGCAGCACAT
	R：TTTGCGTGTCATCCTTGCG



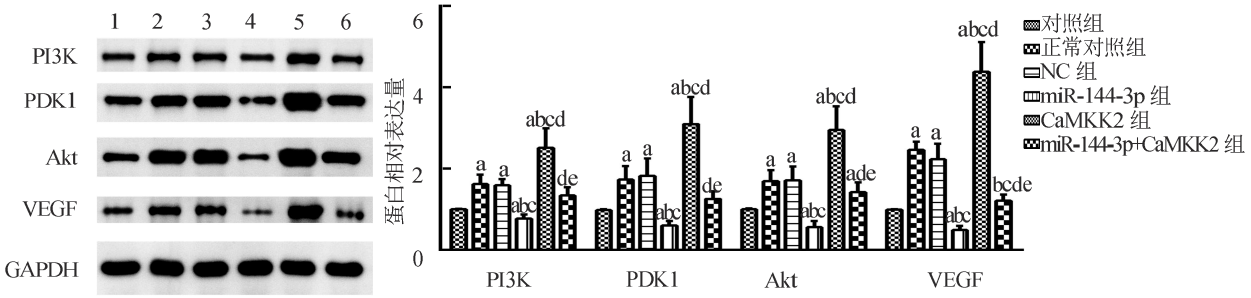
注：A 为各组 CM 对 HUVECs 迁移细胞数的影响；B 为各组 CM 对 HUVECs 划痕愈合率的影响。与 NC 组比较，a$P < 0.05$；与 miR-144-3p 组比较，b$P < 0.05$；与 CaMKK2 组比较，c$P < 0.05$

图 1 条件培养基（CM）对 HUVECs 细胞迁移能力的影响



注：A 为各组 CM 对 HUVECs 小官形成抑制率的影响；B 为各组 CM 对 CAM 实验新生血管数的影响。与 NC 组比较，a$P < 0.05$；与 miR-144-3p 组比较，b$P < 0.05$；与 CaMKK2 组比较，c$P < 0.05$

图 2 条件培养基（CM）对血管生成能力的影响



注：1 为对照组，2 为正常对照组，3 为 NC 组，4 为 miR-144-3p 组，5 为 CaMKK2 组，6 为 miR-144-3p+CaMKK2 组。与对照组比较，aP ＜ 0.05；与正常对照组比较，bP ＜ 0.05；与 NC 组比较，cP ＜ 0.05；与 miR-144-3p 组比较，dP ＜ 0.05；与 CaMKK2 组比较，eP ＜ 0.05。PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶，PDK1 为 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1，Akt 为蛋白激酶 B，VEGF 为血管内皮生长因子

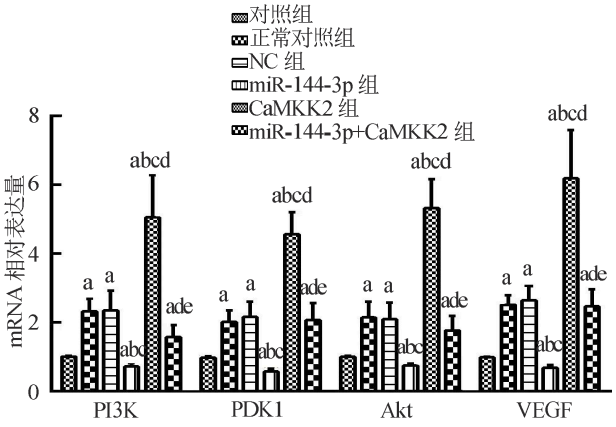
图 3　各组细胞 PI3K/PDK1/Akt 通路、VEGF 蛋白表达

3　讨论

miR-144-3p 与靶基因 mRNA 的 3’-非翻译区结合后，可抑制其翻译或促进降解，来影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移等生物学行为[6]。既往研究发现，miR-144-3p 可能在血管生成中发挥作用[7]。CaMKK2 在肝内胆管细胞癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤中异常高表达，已被证明与肿瘤侵袭性密切相关[8-9]。本研究双荧光素酶实验验证 CaMKK2 为 miR-144-3p 的直接靶点，提示 miR-144-3p 可能通过靶向 CaMKK2 参与肿瘤病情进展。

本研究发现，miR-144-3p 组 HUVECs 细胞增殖、迁移能力显著降低，而 CaMKK2 组细胞的增殖、迁移能力显著增加，miR-144-3p+ CaMKK2 组与 NC 组相近。这表明上调 miR-144-3p 表达可抑制卵巢癌细胞增殖、迁移，过表达 CaMKK2 可逆转 miR-144-3p 的上述作用，与 Ishikawa 等[10]发现结果相似。分析认为，miR-144-3p 直接结合 CaMKK2 的 mRNA 3’非翻译区，抑制其转录或促进其降解，进而降低 CaMKK2 蛋白表达水平。Wu 等[11]发现，抑制钙离子/CAMKK2/AKT/mTOR 信号传导，可进一步抑制糖酵解途径，并增加线粒体内活性氧浓度，诱导卵巢癌细胞铁死亡和细胞凋亡，且增加化疗药物敏感性。这提示 CaMKK2 及下游信号通路参与卵巢癌细胞增殖过程，抑制信号传导可一定程度发挥抗癌作用。

本研究发现，miR-144-3p 组 HUVECs 细胞小管形成抑制率增加，新生血管数降低。这表明过表达 miR-144-3p 可抑制卵巢癌细胞对血管生成的促进作用。进一步研究发现，过表达 miR-144-3p 的 OC3 细胞 PI3K、PDK1、Akt、VEGF 基因和蛋白相对表达量均降低。这提示 miR-144-3p 表达可调控下游 PI3K/PDK1/Akt 信号通路，发挥抑制卵巢癌血管生成的作用。分析认为，VEGF 与受体结合激活血管内皮细胞增殖、迁移，促进血管形成，为卵巢癌细胞的生长和转移提供重要支撑[12]。肿瘤细胞的 CM 通常含有多种促血管生成因子，可促进 HUVECs 小管形成[13]，在 miR-144-3p 过表达 CM 的干预下，HUVECs 中 VEGF 表达降低，其小管形成能力得到抑制，减少了肿瘤血管生成微环境的支持。PI3K/PDK1/Akt 信号通路参与肿瘤发生发展，其异常激活可显著促进细胞增殖、抑制凋亡、促进血管生成和免疫逃逸[14]。既往报道称，CaMKK2 通过激活 Akt 促进卵巢癌进展，而敲低 CaMKK2 可增强化卡铂对卵巢癌细胞增殖的抑制作用[15]。CaMKK2 作为上游信号分子激活 PI3K 后，PI3K 催化磷脂酰肌醇-4，5-二磷酸转



注：与对照组比较，aP ＜ 0.05；与正常对照组比较，bP ＜ 0.05；与 NC 组比较，cP ＜ 0.05；与 miR-144-3p 组比较，dP ＜ 0.05；与 CaMKK2 组比较，eP ＜ 0.05。PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶，PDK1 为 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1，Akt 为蛋白激酶 B，VEGF 为血管内皮生长因子

图 4　各组细胞 PI3K/PDK1/Akt 通路、VEGF mRNA 表达

化，招募并激活 PDK1 和 Akt。Akt 激活可促进 VEGF 表达，从而影响血管生成[16]。因此，miR-144-3p 通过靶向 CaMKK2，有效阻断了 PI3K/PDK1/Akt 信号通路的激活，进而显著抑制下游 VEGF 的表达及新生血管形成，为抑制肿瘤细胞增殖和迁移提供有利条件。

综上所述，miR-144-3p 靶向 CaMKK2，通过调控 PI3K/PDK1/Akt 信号通路抑制卵巢癌血管生成。未来可通过更具体的实验验证 miR-144-3p 与 CaMKK2 及其下游分子的直接关联，以进一步阐明机制，为卵巢癌的综合治疗提供新思路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈珍：实验操作、论文撰写、数据整理、统计学分析；叶丽：研究指导、论文修改

参 考 文 献

[1] WANG Y, WANG Z, ZHANG Z H, et al. Burden of ovarian cancer in China from 1990 to 2030: A systematic analysis and comparison with the global level[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1136596.

[2] ZHANG C M, ZHAO W C. The efficacy and safety of angiogenesis inhibitors for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 99.

[3] MUKHERJEE D, PREVIS R A, HAINES C, et al. Targeting CaMKK2 inhibits actin cytoskeletal assembly to suppress cancer metastasis[J]. Cancer Res, 2023, 83(17): 2889-2907.

[4] GOCHER A M, AZABDAFTARI G, EUSCHER L M, et al. Akt activation by Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2 (CaMKK2) in ovarian cancer cells[J]. J Biol Chem, 2017, 292(34): 14188-14204.

[5] YUAN D L, GUO T, QIAN H, et al. Icariside II suppresses the tumorigenesis and development of ovarian cancer by regulating miR-144-3p/IGF2R axis[J]. Drug Dev Res, 2022, 83(6): 1383-1393.

[6] 宋世伟,李景武,刘晓辉.miR-144-3p靶向E2F8抑制肺腺癌细胞的增殖和侵袭并阻滞细胞周期[J].生命科学研究,2023,27(6):479-487.

[7] HU N, CAI Z W, JIANG X D, et al. Hypoxia-pretreated ADSC-derived exosome-embedded hydrogels promote angiogenesis and accelerate diabetic wound healing[J]. Acta Biomater, 2023, 157: 175-186.

[8] ZHANG H H, DONG X L, DING X Y, et al. Bufalin targeting CAMKK2 inhibits the occurrence and development of intrahepatic cholangiocarcinoma through Wnt/β-catenin signal pathway[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 900.

[9] PULLIAM T L, GOLI P, AWAD D, et al. Regulation and role of CAMKK2 in prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2022, 19(6): 367-380.

[10] ISHIKAWA S, UMEMURA M, NAKAKAJI R, et al. EP4-induced mitochondrial localization and cell migration mediated by CAL ML6 in human oral squamous cell carcinoma[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 567.

[11] WU Y L, JIA C R, LIU W, et al. Sodium citrate targeting Ca(2+)/CAMKK2 pathway exhibits anti-tumor activity through inducing apoptosis and ferroptosis in ovarian cancer[J]. J Adv Res, 2024, 65: 89-104.

[12] 赵娅菽,邓丽聪,曹玥,等.人参皂苷Rg3与5-氟尿嘧啶联用对结肠癌小鼠肿瘤的血管生成与肿瘤生长抑制效果的实验研究[J].四川大学学报(医学版),2024,55(1):111-117.

[13] ABOUELNAZAR F A, ZHANG X X, ZHANG J H, et al. SALL4 promotes angiogenesis in gastric cancer by regulating VEGF expression and targeting SALL4/VEGF pathway inhibits cancer progression[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 149.

[14] BAO F, AN S, YANG Y, et al. SODD promotes lung cancer tumorigenesis by activating the PDK1/AKT and RAF/MEK/ERK signaling[J]. Genes, 2023, 14(4): 829.

[15] DAI S H, VENTURINI E, YADAV S, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2 mediates pleiotropic effects of epidermal growth factor in cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2022, 1869(7): 119252.

[16] FEI Y, LING Z C, TONG Q, et al. Apoptotic extracellular vesicles from supernumerary tooth-derived pulp stem cells transfer COL1A1 to promote angiogenesis via PI3K/Akt/VEGF pathway[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 6811-6828.

收稿日期：2025-03-05

（本文编辑：孙海儿）