

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路抑制剂对后囊膜混浊防治研究及展望

陈佳玉 综述 刘红玲 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院眼科 150001

通信作者:刘红玲,Email:hydliuhl@163.com

【摘要】 后囊膜混浊(PCO)是白内障囊外手术联合人工晶状体植入术后常见的并发症。白内障术后房水内生长因子含量升高,诱导晶状体上皮细胞(LECs)过度增生、迁移、纤维化导致后囊膜混浊而引起视力下降。PI3K/AKT/mTOR 信号通路是调控细胞周期、增生、参与核糖体和蛋白质合成的重要通路,该通路在 PCO 的发生和发展过程中存在重要的作用。而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是调控 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达的关键位点,应用 mTOR 抑制剂干预通路信号传递,影响 LECs 的生物学功能,有望为防治 PCO 提供新思路。就 mTOR 信号通路及 mTOR 抑制剂在 PCO 发生和发展中的作用研究进展进行阐述。

【关键词】 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 信号通路; 抑制剂; 后发性白内障

基金项目: 国家自然科学基金项目(81301325)

DOI:10.3760/cma.j.cn115985-20190923-00411

Research and prospect of inhibitors of mammalian target of rapamycin signaling pathway on the prevention and treatment of posterior capsule opacification

Chen Jiayu, Liu Hongling

Department of Ophthalmology, First Affiliate Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Liu Hongling, Email: hydliuhl@163.com

【Abstract】 Posterior capsule opacification (PCO) is the most common complication of extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation in the long-term. After cataract surgery, the content of growth factor in aqueous humor increased, which induced excessive hyperplasia, migration and fibrosis of lens epithelial cells (LECs), resulting in posterior capsular opacity and decreased vision. PI3K/AKT/MTOR signaling pathway is an important pathway regulating cell growth, cell cycle, protein and ribosome synthesis, which plays a crucial role in the occurrence and development of PCO. The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a key site for regulating the protein expression in the downstream of PI3K/AKT signaling pathway. The application of mTOR inhibitor to interfere with the signaling pathway and affect the biological function of LECs is expected to provide a new idea for the prevention and treatment of PCO. This paper described the research progress of the role of mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in the occurrence and development of PCO.

【Key words】 Mammalian rapamycin target protein; Signaling pathway; Inhibitor; Posterior capsule opacification

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81301325)

DOI:10.3760/cma.j.cn115985-20190923-00411

后囊膜混浊 (posterior capsule opacification, PCO) 又称后发性白内障,是白内障囊外摘术后常见的并发症。40 岁以下成人白内障囊外摘术后 PCO 的发生率约为 70%,40 岁以上者约为 37%,儿童发生率为 100%^[1]。目前尚无预防 PCO 的有效方法。在 PCO 发展过程中,磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)-AKT-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路起重要的作用, mTOR 是调

控 PI3K/AKT 信号传导与下游通路的关键环节,是调节细胞周期进程和细胞生长增生的重要枢纽蛋白,可驱动细胞生长、增生和凋亡^[2-4]。抑制 mTOR 信号通路的生物功能可能对 PCO 的防治提供新思路。就 mTOR 相关信号通路的生物功能及 mTOR 抑制剂在 PCO 发生和发展中的抑制作用研究进行阐述。

1 PCO 的发生机制

PCO 的主要发生机制与白内障囊外摘除术后所致的局部炎症和伤口愈合等生物学反应有关,其本质为免疫系统清除受损组织并促进组织修复^[5-6]。上述过程可破坏血-房水屏障,致使血浆成分及细胞外基质进入前房内,多种生长因子如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、胰岛素生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)通过房水循环在房水中含量均有增高^[7-8];生长因子水平变化促进术后残存在晶状体前囊膜及赤道部晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)过度增生、迁移至后囊,转化为肌成纤维细胞,导致后囊膜混浊、纤维化和囊袋皱缩,造成入射光线的散射而导致视力下降。因此,抑制细胞的过度增生、迁移、上皮-间充质转分化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、促进细胞凋亡等措施是防治 PCO 的关键。

2 与 PCO 发生和发展相关的生物信号通路

2.1 mTOR 相关通路的作用

mTOR 属于 PI3K 相关蛋白激酶,广泛存在于哺乳动物的细胞质中,是调节细胞周期进程和细胞生长增生的信号汇聚点。在哺乳动物细胞内主要以复合物(mTOR complex, mTORC)的形式存在,分别为 mTORC1 和 mTORC2,二者的结构、功能均不相同。mTOR 可对多种氨基酸、应激、能量、氧和生长因子(包括胰岛素)产生应激反应。生长因子通过信号通路刺激 mTORC1,参与细胞转录,翻译,蛋白质和脂质合成等基础代谢过程,及细胞增生和凋亡^[9-10]。mTORC2 被部分生长因子和氨基酸激活,是 PI3K 信号途径的下游效应物,磷酸化并调节 AKT,调控细胞存活、迁移、代谢和细胞骨架组织^[11]。

2.2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

PI3K/AKT/mTOR 信号通路广泛存在于多种细胞中,通过整合各种信号,磷酸化激活下游的信号分子,调控细胞周期进程、mRNA 翻译、核糖体合成、细胞凋亡等多种生物学行为功能,从而影响细胞生长、增生和分化过程^[12-13]。PI3K 根据结构分为 I 型、II 型和 III 型。I 型 PI3K 在生长因子作用下被激活,催化其底物磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP2)磷酸化,使其转化为磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-triphosphate, PIP3),PIP3 作为第二信使,继续磷酸化通路下游的 Akt。被激活的 Akt 可破坏对 mTOR 有抑制作用的 TSC2-TSC1 复合物(tuberous sclerosis complex 2, tuberous sclerosis complex 1),从而激活 mTOR^[14-15]。mTOR 下游有 2 个重要的信号蛋白,分别为核糖体 S6 激酶 1(ribosomal S6 kinase 1, S6K1)和真核翻译起始因子 eIF4E 结合蛋白(eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein, 4E-BP1),激活后的 mTORC1 可促进 S6K1 磷酸化,从而促进核糖体蛋白的合成;同时磷酸化 4E-BP1,使其与 eIF4E 解离并活化,启动蛋白质的翻译作用^[16]。

2.3 PI3K 信号通路在 PCO 发生发展的作用

2.3.1 PI3K 通路对 LECs 生物学行为的调控作用

白内障术后触发炎症及免疫反应,导致房水中 PDGF 与 β 受体结合,激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制 β -连锁蛋白降解,增强 LECs 迁移能力^[17];EGF 也激活该信号通路,加速合成下游的 E-cadherin、 β -连锁蛋白等细胞纤维化标志物,促进 LEC 的迁移、黏附^[18]。

PI3K 抑制剂可阻断多种因子刺激后 LECs 的增生作用^[19]。另外,通过 siRNA 转染人晶体上皮细胞株 HLEB3 后沉默 mTOR 的表达,显著降低了细胞数量^[20]。环孢素等药物通过 mTOR 信号通路抑制 LECs 增生的相关研究进一步证明该信号通路在 PCO 形成过程中的重要作用^[21-22]。

2.3.2 PI3K 通路在 LECs EMT 中的作用

目前, TGF- β_2 是已知的与 LECs 发生 EMT 关系密切的细胞因子。白内障术后房水中 TGF- β_2 含量显著升高,可诱导 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、纤维连接蛋白等基因的表达,可介导血管的再生与修复,促进 LEC 迁移和增生,诱导 LECs 发生 EMT^[23-24]。mTORC2 是 TGF- β 参与 PI3K 信号通路,诱导 LECs 发生 EMT 途径中的主要下游效应物, mTORC2 通过调节细胞肌动蛋白和细胞骨架、直接磷酸化 Ser473 位点上的 Akt,诱导 LECs 发生纤维化,进展为 PCO。siRNA 转染 HLEB3 以沉默 mTOR 表达 24 h 后,用 TGF- β_2 处理 HLEB3 细胞 48 h, AKT 磷酸化水平显著降低, α -SMA 水平增加,表面 EMT 被抑制^[20]。

3 mTOR 抑制剂对 PCO 发生和发展信号通路的抑制作用

第一代 mTOR 抑制剂包括雷帕霉素及其衍生物,为 mTORC1 选择性抑制剂;第二代主要包括选择性 mTORC1/2 抑制剂、ATP 竞争性 mTOR 激酶抑制剂、PI3K/mTOR 双重抑制剂等。第二代 mTOR 抑制剂避免了第一代仅靶向作用 mTORC1 的局限性,可同时作用于 PI3K、mTORC1 和 mTORC2,具有更大的优势^[25]。

3.1 第一代 mTOR 抑制剂及其相关作用

第一代 mTOR 抑制剂主要包括 RAPA 及其类似物^[26]。RAPA 最初作为抗菌药物及免疫抑制使用。近年,发现 RAPA 还具有抑制细胞生长的作用。RAPA 可以与胞质蛋白 FKBP12 (FK506 binding protein)相结合形成复合物,二者再共同结合到 mTOR 的 FRB(KBP12-rapamycin binding)结构域,对 mTORC1 及下游信号分子 S6K1, 4E-BP1 等抑制,减慢细胞周期。

RAPA 为 mTORC1 选择性抑制剂, mTORC2 对其不敏感可能是因为 mTORC2 中 mTOR 的 FRB 结构域被遮盖^[27]。RAPA 可通过抑制 mTOR,降低蛋白质的合成,抑制细胞增生、迁移,还可参与抑制 TGF- β 诱导的 EMT。研究发现, RAPA 对兔和人 LECs 增生有抑制作用并能阻断细胞周期。RAPA 可抑制兔 LECs 增生细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达,阻止细胞从 G₁ 期进入 S 期,使细胞周期停滞于 G₀/G₁ 期,抑制兔 LECs 的生长^[28]。RAPA 通过减弱 bcl-2、增强 bax 的表达,促进人 LECs 凋亡^[29]。同时, RAPA 在 PI3K 信号通路中存在负反馈效应,引起 Akt 和 mTORC2 过度活化,易耐药,临床

效果欠佳^[30]。

3.2 第二代 mTOR 抑制剂及其相关作用

3.2.1 选择性 mTORC1/2 抑制剂及其相关作用 选择性 mTORC1/2 抑制剂仅抑制 mTORC1/mTORC2, 对其他激酶无抑制作用。主要有 pp242、ink128、Torin1、way-600。选择性 mTORC1/2 抑制剂通过抑制 mTOR 下游信号分子 S6K1、4E-BP1、AKT 等的磷酸化, 实现对 mTORC1/2 活性抑制^[31]。与第一代抑制剂比较, mTORC1/2 抑制剂无负反馈现象, 同时比双重抑制剂的不良反应更少, 有一定的优势^[32]。Feng 等^[33]研究表明, 与仅靶向 mTORC1 的某些功能的 RAPA 相反, 除抑制 mTORC1 和 mTORC2 外, PP242 还能抑制 PI3K^[34]。PP242 完全抑制 mTORC1/2 下游信号传导活性, 同时诱导细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期, 这在减慢 LECs 增生和迁移同时, 还可导致细胞凋亡并诱导 LECs 内的自噬。

3.2.2 ATP 竞争性抑制剂及其相关作用 mTOR 抑制剂是多靶点、高效特异性、不良反应少的 ATP 竞争性抑制剂, 包括 NVPBBD130、AZD-8055、Ku0063794、MLN0128 和 GDC-0349 等。mTOR 抑制剂在与 mTOR 的激酶结构域结合时与 ATP 形成竞争关系, 对 mTORC1 和 mTORC2 均有抑制作用, 更易与 mTOR 位点靶向结合^[35]。Zhou 等^[36]研究发现, GDC-0349 能通过阻断 mTORC1 和 mTORC2 活化诱导细胞凋亡。

3.2.3 PI3K/mTOR 通路双重抑制剂及其相关作用 PI3K 的催化结构域和 mTOR 相似, 可能是因为二者均为 PI3K 相关蛋白激酶家族成员, 具有同源性。PI3K/mTOR 双重抑制剂可同时催化 PI3K、mTOR 两处位点, 以同等效力去竞争 ATP, 既降低了 mTOR 激酶的活性, 又抑制了 PI3K 激酶活性(图 1)。与第一代抑制剂相比, PI3K/mTOR 双重抑制剂既能抑制细胞周期, 减缓细胞增生, 又能促进细胞凋亡^[37]。目前, PI3K/mTOR 双

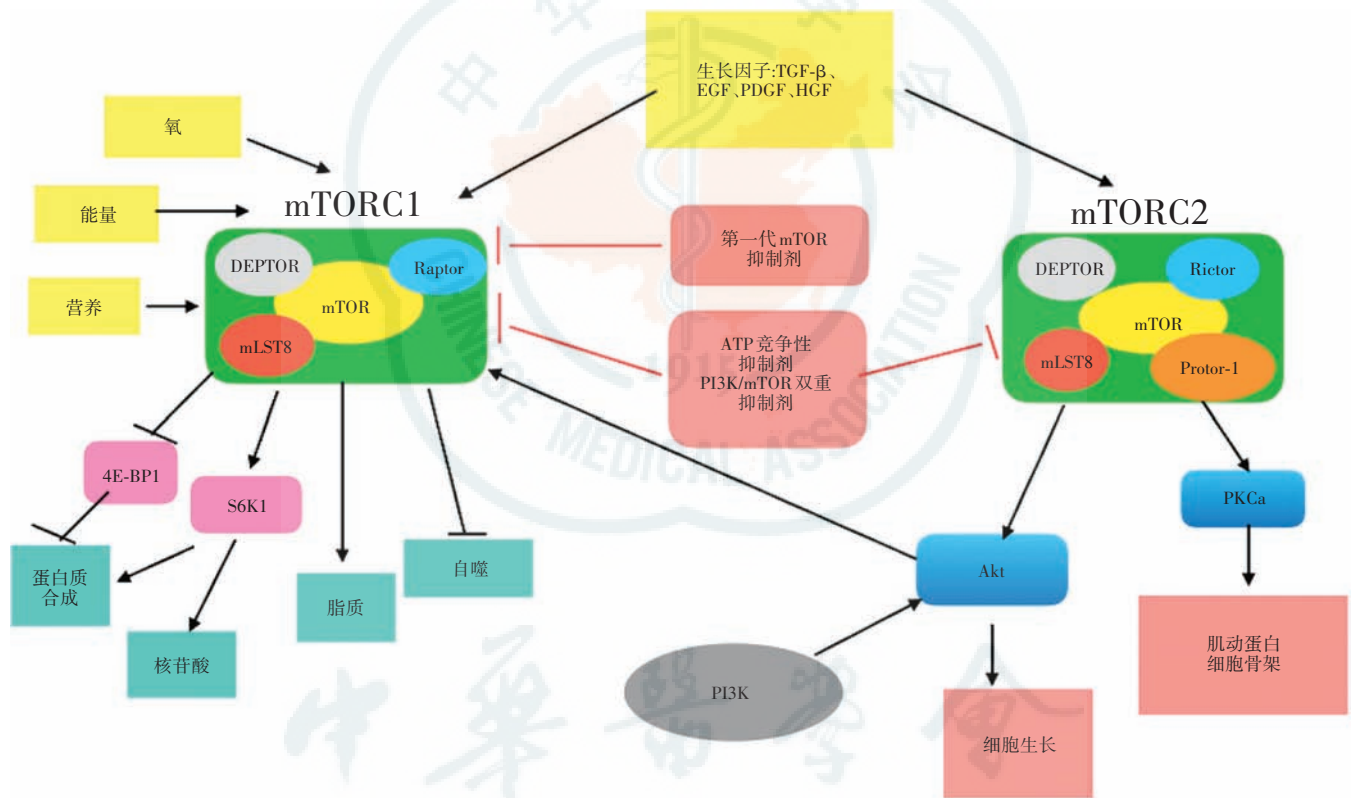


图 1 mTOR 抑制剂对 mTOR 信号通路的影响 mTOR 包括 mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 由 mTOR、Raptor、mLST8 和 DEPTOR 组成, 而 mTORC2 由 mTOR、Rictor、mLST8、Protor-1 和 DEPTOR 组成。mTORC1 感知氧水平、细胞内能量状态和氨基酸、生长因子, 主要通过调节下游 2 种重要蛋白 4E-BP1 和 S6K1 启动蛋白质、核苷酸合成促进细胞生长。mTORC2 主要控制细胞生长、肌动蛋白和细胞骨架组织。不同类别 mTOR 抑制剂则选择性作用于不同靶点产生抑制作用。mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; mTORC: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶相关激酶; AKT: 蛋白激酶 B; PKC: 蛋白激酶 C; 4E-BP1: eIF4E 结合蛋白 1; S6K: S6 蛋白激酶; DEPTOR: 含 mTOR 相互作用的 DEP 域; Raptor: mTOR 的调节相关蛋白; Rictor: 雷帕霉素不敏感伴侣; mLST8: 哺乳动物致死因子半胱氨酸 13 蛋白 8; Protor-1: Rictor 同时观察到的蛋白 1; EGF: 表皮生长因子; TGF-β: 转化生长因子-β; PDGF: 血小板源性生长因子; HGF: 肝细胞生长因子; →: 促进; —|: 抑制

Figure 1 Effects of mTOR inhibitors on the mTOR signaling pathway MTOR includes mTORC1 and mTORC2. MTORC1 is composed of mTOR, Raptor, mLST8, and DEPTOR, while mTORC2 is composed of mTOR, Rictor, mLST8, Protor-1, and DEPTOR. MTORC1 senses oxygen level, intracellular energy state, amino acids and growth factors, and promotes cell growth mainly by regulating two important downstream proteins 4E-BP1 and S6K1 to initiate protein and nucleotide synthesis. MTORC2 mainly controls cell growth, actin and cytoskeletal tissue. Different classes of mTOR inhibitors selectively act on different targets to produce inhibitory effects. mTOR: mammalian target of rapamycin; mTORC: mTOR complex; PI3K: phosphoinositide 3-kinase related kinase; AKT: protein kinase B; PKC: protein kinase C; 4E-BP1: eIF4E-binding protein 1; S6K: S6 protein kinase; DEPTOR: DEP domain-containing mTOR-interacting protein; Raptor: regulatory associated protein of mTOR; Rictor: rapamycin insensitive companion of mTOR; mLST8: mammalian ortholog of LST8; Protor-1: Protein Observed with Rictor-1; EGF: epidermal growth factor; TGF-β: transforming growth factor-β; PDGF: platelet derived growth factor; HGF: hepatocyte growth factor; →: promote; —|: inhibit

重抑制剂包括 PI-103、NVPBEZ235、GSK2126458 和 SF1126 等^[38]。NVP-BEZ235 抑制效率较高,显著降低 mTORC1 下游 4E-BP1 和 mTORC2 下游 Akt(Ser473)的磷酸化水平,诱导细胞周期 G₁ 期阻滞,抑制细胞增生^[39]。

4 mTOR 信号通路在其他眼科疾病中的作用

mTOR 作为调控细胞增生、周期的关键蛋白,在眼部其他疾病的发生和发展中起重要作用。眼内病理性血管新生是增生性眼病的病理基础。mTORC1 抑制剂仅靶向作用于增生状态的血管内皮细胞,对静止的内皮细胞无干扰,可定向抑制眼部病理性血管的新生,减轻抗血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)相关的信号通路的不良反应^[40-41]。另外,经 RAPA 处理后的翼状胬肉成纤维细胞, mTOR RNA 表达显著下调,同时 MK167、肌成纤维标志物、 α -SMA 等细胞增生标志物表达也降低,提示 RAPA 有可能通过影响体细胞增生、移行、肌成纤维细胞转化等过程来抑制翼状胬肉的复发,同时可避免丝裂霉素带来的不良反应^[42]。

5 展望

综上所述,PI3K/Akt/mTOR 信号通路与 PCO 的进展关系密切。体内、体外条件下 mTOR 抑制剂均可磷酸化通路下游信号分子,抑制细胞增生、迁移及 EMT,促进细胞凋亡。但 mTOR 抑制剂在 PCO 方面的研究尚处于体外细胞、动物实验阶段。今后将进一步深入 mTOR 信号通路及抑制剂研究,联合药理、药物代谢动力等学科,将更高效的药物用于防治 PCO,为其预防及治疗提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- Milazzo S, Grenot M, Benzerroug M. Posterior capsule opacification [J]. J Fr Ophtalmol, 2014, 37(10): 825-830. DOI: 10. 1016/j. jfo. 2014. 09. 003.
- Awasthi N, Guo S, Wagner BJ. Posterior capsular opacification: a problem reduced but not yet eradicated [J]. J Arch Ophthalmol, 2009, 127(4): 555-562. DOI: 10. 1001/archophthalmol. 2009. 3.
- Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: From growth signal integration to cancer, diabetes and ageing [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12(1): 21-35. DOI: 10. 1038/nrm3025.
- Cargnello M, Teherkejian J, Roux PP. The expanding role of mTOR in cancer cell growth and proliferation [J]. Mutagenesis, 2015, 30(2): 169-176. DOI: 10. 1093/mutage/geu045.
- Wormstone IM, Wang L, Liu CS. Posterior capsule opacification [J]. Exp Eye Res, 2009, 88(2): 257-269. DOI: 10. 1016/j. exer. 2008. 10. 016.
- Weber JD, Gutmann DH. Deconvoluting mTOR biology [J]. Cell Cycle, 2012, 11(2): 236-248. DOI: 10. 4161/cc. 11. 2. 19022.
- Tian F, Dong L, Zhou Y, et al. Rapamycin-induced apoptosis in HGF-stimulated lens epithelial cells by AKT/mTOR, ERK and JAK2/STAT3 pathways [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15: 13833-13848. DOI: 10. 3390/ijms150813833.
- Xiong W, Cheng BH, Jia SB, et al. Involvement of the PI3K/Akt signaling pathway in platelet-derived growth factor-induced migration of human lens epithelial cells [J]. Curr Eye Res, 2010, 35: 389-401. DOI: 10. 3109/02713680903584686.
- Um SH, Alessio D, Thomas G. Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1 [J]. Cell Metab, 2006, 3(6): 393-402. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2006. 05. 003.
- Magnuson B, Ekim B, Fingar DC. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks [J]. Biochem J, 2012, 441(1): 1-21. DOI: 10. 1042/BJ20110892.
- Tato I, Bartrons R, Ventura F, et al. Amino acids activate mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) via PI3K/Akt signaling [J]. J Biol Chem, 2011, 286(8): 6128-6142. DOI: 10. 1074/jbc. M110. 166991.
- Jewel JL, Rusel RC, Guan KL. Amino acid signaling upstream of mTOR [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013, 14(3): 133-139. DOI: 10. 1038/nrm3522.
- Saqena M, Menon D, Patel D, et al. Amino acids and mTOR mediate distinct metabolic checkpoints in mammalian G1 cell cycle [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(8): e74157 [2019-10-21]. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10. 1371/journal.pone. 0074157. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0074157.
- Cheng H, Shcherba M, Pendurti G, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway: potential for lung cancer treatment [J]. Lung Cancer Manag, 2014, 3(1): 67-75. DOI: 10. 2217/lmt. 13. 72.
- Kang S, Dong SM, Kim BR, et al. Thioridazine induces apoptosis by targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in cervical and endometrial cancer cells [J]. Apoptosis: An Int J Program Cell Death, 2012, 17(9): 989-997. DOI: 10. 1007/s10495-012-0717-2.
- Bhandari BK, Feliars D, Duraisamy S, et al. Insulin regulation of protein translation repressor 4E-BP1, an eIF4E-binding protein, in renal epithelial cells [J]. Kidney Int, 2001, 59(3): 866-875. DOI: 10. 1046/j. 1523-1755. 2001. 059003866. x.
- Xiong W, Cheng BH, Jia SB, et al. Involvement of the PI3K/AKT signaling pathway in platelet-derived growth factor-induced migration of human lens epithelial cells [J]. Cur Eye Res, 2010, 35(5): 389-401. DOI: 10. 3109/02713680903584686.
- 陶津华, 安小玲, 孔郡, 等. EGF 体外对人晶状体上皮细胞迁移的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2006, 6(1): 68-71. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2006. 01. 020.
- Tao JH, An XL, Kong J, et al. The effect of epidermal growth factor on human lens epithelial cells transference [J]. Int J Ophthalmol, 2006, 6(1): 68-71. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2006. 01. 020.
- 李华, 汤欣. 后天性白内障与相关信号转导通路研究展 [J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(11): 1375-1378.
- Li H, Tang X. Research on signal transduction pathway and posterior cataract [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2013, 31(11): 1375-1378. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2013. 11. 001.
- Zhang C, Liu J, Jin N, et al. siRNA Targeting mTOR Effectively Prevents the Proliferation and Migration of Human Lens Epithelial Cells [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(12): e0167349 [2019-10-19]. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10. 1371/journal.pone. 0167349. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0167349.
- 赵宁, 张瑞君, 钟一凡, 等. 环孢素 A 对兔晶状体上皮细胞增殖过程中磷酸肌醇-3 激酶途径的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(12): 2135-2138. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2014. 12. 07.
- Zhao N, Zhang RJ, Zhong YF, et al. Effect of cyclosporine A on the PI-3k pathway in proliferation of rat lens epithelial cells [J]. Int J Ophthalmol, 2014, 14(12): 2135-2138. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2014. 12. 07.
- 郭彬, 周艳峰. 芸香苷通过 PI3K/AKT 信号通路抑制 H₂O₂ 诱导人晶状体上皮细胞凋亡 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(8): 1107-1110. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn. 1000-1492. 2015. 08. 015.
- Guo B, Zhou YF. Rutin inhibits hydrogen peroxide-induced apoptosis through PI3K/AKT signaling pathway in human lens epithelial cells [J]. Acta Univer Med Anhui, 2015, 50(8): 1107-1110. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn. 1000-1492. 2015. 08. 015.
- Wang Y, Li W, Zang X, et al. MicroRNA-204-5p regulates epithelial-to-mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(1):

- 323-332. DOI:10.1167/iov.12-10904.
- [24] Guo R, Meng Q, Guo H, et al. TGF- β 2 induces epithelial-mesenchymal transition in cultured human lens epithelial cells through activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2): 1105-1110. DOI:10.3892/mmr.2015.4645.
- [25] Giubellino A, Bullova P, Nolting S, et al. Combined inhibition of mTORC1 and mTORC2 signaling pathways is a promising therapeutic option in inhibiting pheochromocytoma tumor growth; *in vitro* and *in vivo* studies in female athymic nude mice [J]. Endocrinology, 2013, 154(2): 646-655. DOI:10.1210/en.2012-1854.
- [26] Gao Q, Lei T, Ye F. Therapeutic targeting of EGFR-activated metabolic pathways in glioblastoma [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2013, 22(8): 1023-1040. DOI:10.1517/13543784.2013.806484.
- [27] Grier MD, West KL, Kelm ND, et al. Loss of mTORC2 signaling in oligodendrocyte precursor cells delays myelination [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(11): e0188417 [2019-10-21]. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0188417. DOI:10.1371/journal.pone.0188417.
- [28] Liu H, Feng G, Wu L, et al. The effects of rapamycin on lens epithelial cell proliferation, migration, and matrix formation; an *in vitro* study [J]. Mol Vis, 2010, 16: 1646-1653. DOI:10.1016/j.visres.2010.06.013.
- [29] Wang Z, Wang Z. Effects of rapamycin on expression of bcl-2 and Bax in human lens epithelial cells and cell cycle in rats [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2011, 31(4): 555. DOI:10.1007/s11596-011-0489-x.
- [30] Markman B, Dienstmann R, Tabernero J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway-beyond rapalogs [J]. Oncotarget, 2010, 1: 530-543. DOI:10.18632/oncotarget.101012.
- [31] Kawata T, Tada K, Kobayashi M, et al. Dual inhibition of the mTORC1 and mTORC2 signaling pathways is a promising therapeutic target for adult T-cell leukemia [J]. Cancer Sci, 2018, 109(1): 103-111. DOI:10.1111/cas.13431.
- [32] Kumar S, Guru SK, Venkateswarlu V, et al. A novel quinoline based second-generation mTOR inhibitor that induces apoptosis and disrupts PI3K-Akt-mTOR signaling in human leukemia HL-60 cells [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2015, 15(10): 1297-1304. DOI:10.2174/1871520615666150402093558.
- [33] Hao F, Zhibo Y, Xue B, et al. Therapeutic potential of a dual mTORC1/2 inhibitor for the prevention of posterior capsule opacification; *An in vitro* study [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(4): 2099-2107. DOI:10.3892/ijmm.2018.3398.
- [34] Feldman ME, Apsel B, Uotila A, et al. Active-site inhibitors of mTOR target rapamycin-resistant outputs of mTORC1 and mTORC2 [J/OL]. PLoS Biol, 2009, 7(2): e38 [2019-10-09]. https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1000038. DOI:10.1371/journal.pbio.1000038.
- [35] Xie J, Wang X, Proud CG. mTOR inhibitors in cancer therapy [J]. F1000Res, 2016, 5: 257-263. DOI:10.12688/f1000research.9207.1.
- [36] Zhou Y, Peng Y, Tang H, et al. Autophagy induction contributes to GDC-0349 resistance in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 477(2): 174-180. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.06.039.
- [37] 宋晓红, 刘明明, 仇红刚. mTOR 信号通路及相关疾病的研究进展 [J]. 微循环学杂志, 2018, 28(3): 64-70.
- Song XH, Liu MM, Zhang HG. Research progress on mTOR signaling pathway [J]. Chin J Microcirc, 2018, 28(3): 64-70. DOI:10.3969/j.issn.1005-1740.2018.03.013.
- [38] Maurya AK, Vinayak M. PI-103 attenuates PI3K-AKT signaling and induces apoptosis in murine T-cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(5): 1153-1161. DOI:10.1080/10428194.2016.1225207.
- [39] Alqurashi N, Hashimi SM, Alowaidi F, et al. Dual mTOR/PI3K inhibitor NVPBEZ235 arrests colorectal cancer cell growth and displays differential inhibition of 4EBP1 [J]. Oncol Rep, 2018, 40(2): 1083-1092. DOI:10.3892/or.2018.6457.
- [40] Yagasaki R, Nakahara T, Ushikubo H, et al. Anti-angiogenic effects of mammalian target of rapamycin inhibitors in a mouse model of oxygen-induced retinopathy [J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37: 1838-1842. DOI:10.1248/bpb.b14-00487.
- [41] Tsutomu N, Akane M, Rina Y, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) as a potential therapeutic target in pathological ocular angiogenesis [J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40: 2045-2049. DOI:10.1248/bpb.b17-00475.
- [42] 吴迪, 孙晓楠, 杜林, 等. 雷帕霉素对体外培养人翼状胬肉成纤维细胞增生、移行和纤维化的抑制作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(12): 902-907. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095.0160.2018.12.002.
- Wu D, Sun XD, Du L, et al. Inhibitory effect of rapamycin on proliferation, migration and fibrosis of human pterygium fibroblasts *in vitro* [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(12): 902-907. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095.0160.2018.12.002.

(收稿日期:2019-09-23 修回日期:2020-02-25)

(本文编辑:杜娟)

读者·作者·编者

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为2条时本刊采用 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的形式,而不用 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 $\text{ng}/\text{L} \pm 18.2 \text{ ng}/\text{L}$ ”可以表示为“(75.4 ± 18.2) ng/L ”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 *A*。

根据国家质量监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH_2O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH_2O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg = 0.133 kPa , 1 cmH_2O = 0.098 kPa)。

(本刊编辑部)