

## 雷帕霉素对增生性玻璃体视网膜病变的保护作用研究进展

廖梦宇 综述 颜华 审校

天津医科大学总医院眼科 天津市眼外伤研究与转化重点实验室 天津医科大学分子眼科学实验室,天津 300070

通信作者:颜华,Email:zyyyanhua@tmu.edu.cn

**【摘要】** 增生性玻璃体视网膜病变(PVR)是眼外伤、孔源性视网膜脱离(RRD)等的并发症,也是造成RRD复位手术失败的常见原因。视网膜色素上皮(RPE)细胞异常增生、迁移和上皮间充质化在PVR相关的视网膜前增生膜的形成中起着主导作用。雷帕霉素是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的特异性抑制剂,选择性地结合细胞蛋白FKBP-12,和FKBP-雷帕霉素相关蛋白(FRAP)的FKBP12-雷帕霉素结构域(FRB)直接结合变构从而抑制mTOR活性。雷帕霉素具有多种衍生物和类似物,通过对mTOR信号转导途径的抑制发挥抑制细胞增生和调节细胞周期等作用,在PVR中对RPE细胞异常增生、迁移和上皮间充质化起到一定的抑制作用,对PVR中胶质细胞的修复、炎症细胞的抑制和血管内皮细胞的损伤也起到一定保护作用。近年来,雷帕霉素在多种眼病中的临床试验不断开展,对其在眼部给药方式的探索和用药安全性方面的证据逐渐全面。本文就雷帕霉素对PVR中RPE细胞及其他细胞的保护作用、用药安全性等方面作一综述。

**【关键词】** 雷帕霉素; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 视网膜; 增生性玻璃体视网膜病变

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81830026)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200203-00048

### Research progress of the protection of rapamycin for proliferative vitreoretinopathy

Liao Mengyu, Yan Hua

Department of Ophthalmology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin Key Laboratory of Ocular Trauma and Laboratory of Molecular Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Yan Hua, Email: zyyyanhua@tmu.edu.cn

**【Abstract】** Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a complication of ocular trauma, rhegmatogenous retinal detachment (RRD), and also a common cause of RRD repair surgery failure. Abnormal proliferation, migration and epithelial mesenchymal transition (EMT) of retinal pigment epithelium (RPE) cells play a leading role in the formation of PVR epiretinal membrane. Rapamycin is the specific inhibitor of mammalian target of rapamycin (mTOR). It selectively binds to the cell protein FKBP-12 and directly binds to the FKBP12-rapamycin domain (FRB) of FKBP rapamycin associated protein (FRAP) to inhibit mTOR activity. Rapamycin has a variety of rapalog (rapamycin analog), which inhibits cell proliferation and regulate cell cycle by inhibiting mTOR signal transduction pathway. It also plays a certain role in inhibiting RPE cell abnormal proliferation, migration and EMT in PVR, and protecting the repair of glial cells, inhibiting the inflammatory cells and preventing the vascular endothelial cell damage. In recent years, the clinical trials and drug studies have shown the important role of rapamycin in ocular diseases. In addition, the evidence on ocular administrations and drug safety of rapamycin has been gradually accumulated. This article reviewed the protective effects and safety of rapamycin on RPE cells and other cells in PVR.

**【Key words】** Rapamycin; Mammalian target of rapamycin; Retina; Proliferative vitreoretinopathy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81830026)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200203-00048

增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是眼外伤、孔源性视网膜脱离(rhegmatogenous retinal detachment, RRD)等的并发症,主要表现为玻璃体后表面及视网膜表面大量纤维增生膜形成,这些增生膜组织收缩、牵拉视

网膜,导致继发性视网膜脱离或出血,严重影响患者视力<sup>[1-2]</sup>。PVR也是造成RRD复位手术失败的常见原因<sup>[3-4]</sup>。参与PVR形成的细胞主要包括视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞、视网膜胶质细胞、巨噬细胞、纤维细胞和

肌纤维细胞。其中,RPE 细胞在 PVR 相关的视网膜前膜的形成中起着主导作用<sup>[5-8]</sup>。雷帕霉素(rapamycin)作为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)抑制剂已被证实多种增生性眼病中发挥重要作用。本文就雷帕霉素与 mTOR 信号通路,并分别对 RPE 细胞的异常增生、迁移和上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)的抑制作用和对细胞周期的调控作用在 PVR 中所起保护作用的相关机制研究进展作一综述。

## 1 雷帕霉素与 mTOR 信号通路

雷帕霉素是一种具有抗真菌作用的大环内酯类抗生素<sup>[9]</sup>;同时其能够抑制 T 细胞增生,具有免疫抑制活性,且疗效显著、安全性高和毒副作用低,最早引入临床是在器官移植领域<sup>[10-11]</sup>。雷帕霉素也是 mTOR 的特异性抑制剂。

mTOR 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要以 mTORC1 和 mTORC2 复合物形式存在。其中 mTORC1 的调节蛋白 raptor 对雷帕霉素敏感,其激活受生长因子、氨基酸、细胞能量、应激和氧水平影响,能够调节包括脂质代谢、自噬、蛋白质合成和核糖体生成在内的多种生物学过程。一方面,雷帕霉素可以选择性地结合细胞蛋白 FKBP12 并形成复合物,该复合物能直接结合 TOR 蛋白上的 FRB 结构域使其发生变构从而抑制 mTORC1 活性;另一方面,雷帕霉素降低了 mTOR 和 raptor 之间的相互作用,并降低 mTORC1 内在激酶活性。mTORC2 的调节蛋白 rictor 对雷帕霉素短期治疗不敏感,长期治疗发现有一定的抑制作用,其对生长因子产生应答反应,并控制细胞骨架组织的代谢和存活<sup>[12-15]</sup>。

mTOR 信号通路的上游信号转导主要是通过经典的 PI3K/Akt/mTOR 信号途径实现的。一方面,PI3K 可磷酸化激活 Akt,活化的 Akt 可以通过抑制 TSC1/2 复合物的生成而激活 mTORC1,进一步激活下游分子;另一方面,活化的 PI3K 还可以直接磷酸化激活 mTORC2。mTOR 信号激活后,主要调节 2 条下游的靶分子:结合蛋白 4E-BP 和核糖体 S6 蛋白激酶 P70S6K,二者参与蛋白合成的调控及核糖体的合成,从而参与细胞生长、增生和自噬的生理过程,对增生性疾病、新生血管性疾病的意义重大<sup>[16-17]</sup>。雷帕霉素作为 mTOR 的特异性抑制剂,可有效减缓细胞分裂、阻断细胞周期从而抑制细胞增生,为增生性疾病提供一种潜在的疗法。

## 2 雷帕霉素对 PVR 的作用机制

### 2.1 雷帕霉素对 RPE 细胞的保护作用

RPE 细胞是触发 PVR 发生发展的关键因素,主要体现为异常增生、迁移和 EMT<sup>[18-19]</sup>。抑制 mTOR 的激活可以抑制 RPE 细胞增生、迁移和 EMT,因此应用雷帕霉素可对 RPE 细胞起保护作用。

**2.1.1 雷帕霉素对 RPE 细胞异常增生的抑制作用** 正常情况下,RPE 细胞存在于 Bruch 膜与视锥、视杆细胞层之间,依靠紧密连接形成血-视网膜外屏障,呈现与玻璃体腔完全分离的状态;当视网膜发生裂孔或损伤后,静止的 RPE 细胞暴露于血

清成分并被细胞生长因子等激活,增生活跃形成视网膜前膜<sup>[20]</sup>。Cai 等<sup>[21]</sup>对比 15 例眼外伤患者的视网膜与 30 例 RRD 合并 PVR 者、30 例眼外伤合并 PVR 者的视网膜前膜,发现 PVR 组视网膜前膜中 PI3K、p-AKT、p-mTOR、p-P70S6K 和 p-4EBP1 表达显著升高,在体外培养的人 RPE 细胞中加入 mTOR 抑制剂雷帕霉素和 PI3K 抑制剂(LY294002)能够显著抑制细胞增生,阻断细胞周期进程,且降低了 mTOR 通路分子的磷酸化水平。依维莫司(Everolimus)是一种雷帕霉素衍生物,Kuo 等<sup>[22]</sup>发现 mTOR 抑制剂依维莫司能够显著抑制体外培养的兔眼原代 RPE 细胞的增生、迁移,在体实验显示虽然口服依维莫司未能直接抑制实验性 PVR,但显著降低了视网膜组织中 mTOR 与 RPS6 蛋白的水平。侯敏等<sup>[23]</sup>的研究发现雷帕霉素能以浓度和时间依赖的方式抑制体外培养的人 RPE 细胞增生,同时诱导其凋亡,具有双重作用。Yang 等<sup>[24]</sup>的研究显示,褪黑素联合雷帕霉素处理通过作用于 Akt/mTOR 通路抑制表皮细胞生长因子诱导的人 ARPE-19 细胞增生和运动。PVR 时可能存在局部视网膜组织缺血缺氧,Liu 等<sup>[25]</sup>报道缺氧诱导的 RPE 细胞 mTOR、缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor,HIF)-1 $\alpha$  和 VEGF 的水平上调,雷帕霉素对 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 的抑制与 mTOR 和下游激酶 P70S6K 及结合蛋白 4E-BP1 的去磷酸化有关,且雷帕霉素在抑制缺氧诱导的 RPE 细胞增殖的同时,对 RPE 细胞无细胞毒性。

**2.1.2 雷帕霉素对 RPE 细胞迁移的抑制作用** PVR 中视网膜前膜的发生是在生长因子和细胞因子等作用下,RPE 细胞异常活化和迁移的结果,同时还伴随着新合成的细胞外基质与促进膜收缩的细胞相互作用<sup>[26]</sup>。Liu 等<sup>[27]</sup>及 Wang 等<sup>[28]</sup>检测了与肿瘤坏死因子 $\alpha$  诱导的 RPE 细胞迁移相关的信号通路,结果表明 AKT 及其下游 mTORC1 信号通路通过诱导基质金属蛋白酶 9 的表达介导体外迁移过程,加入雷帕霉素后基质金属蛋白酶 9 的表达下调从而抑制 RPE 细胞迁移。Zhou 等<sup>[29]</sup>用小干扰 RNA(small interfering RNA,siRNA)抑制 D407-RPE 细胞 mTOR 表达后,细胞迁移明显减少;同时,向兔 PVR 动物模型玻璃体腔注射 siRNA 可显著降低视网膜脱离的严重程度和发生率。Calton 等<sup>[30]</sup>研究发现,雷帕霉素通过抑制人 RPE 细胞和猪眼 RPE 细胞 mTORC1 和下游 S6 蛋白激酶活性抑制细胞的迁移。Cao 等<sup>[31]</sup>报道应用 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 和 mTOR 抑制剂雷帕霉素可阻断神经生长因子诱导的 S6 磷酸化和 RPE 细胞迁移。

**2.1.3 雷帕霉素对 RPE 细胞 EMT 的抑制作用** 实验研究表明,RPE 细胞发生 EMT 时细胞间黏附和顶面-底侧细胞极性缺失,细胞移行性增加,并激活多种信号通路实现细胞外基质迁移,最终形成视网膜前膜<sup>[19]</sup>。Yang 等<sup>[32]</sup>使用 7-酮胆固醇刺激人 RPE 细胞,验证了雷帕霉素不仅能降低磷酸化的 mTOR、P70S6K、4EBP-1 的水平,还能抑制 MAPK 的激活从而对 RPE 细胞起保护作用。Matoba 等<sup>[33]</sup>的研究通过加入 mTOR 上游 AMPK 的一种激活剂,增强了对 mTOR 的抑制作用,显著降低了由肿瘤坏死因子 $\alpha$  和转化生长因子 $\beta$  共刺激诱导的人 RPE 细胞聚集,这一结果提示可以通过抑制 mTOR 活性来抑制 RPE

细胞的 EMT。Madrakhimov 等<sup>[34]</sup>在激光光凝后的人 RPE 细胞中加入雷帕霉素,发现其以剂量依赖性方式延缓了激光区的恢复,说明雷帕霉素可有效阻断 RPE 细胞的增生、迁移和 EMT。一项大鼠在体研究<sup>[35]</sup>报道雷帕霉素处理能使异常 RPE 细胞恢复其规则的上皮形态和紧密接触,促进屏障功能的修复。Jiang 等<sup>[36]</sup>的体外研究表明,微小 RNA (miR)-184 会抑制 AKT2/mTOR 通路,抑制细胞增生和迁移,基于 miR-184 的补充疗法和 mTOR 抑制剂(雷帕霉素)治疗可以挽救以 RPE 标志物减少为代表的上皮去分化。

**2.1.4 雷帕霉素对 RPE 细胞周期的调控作用** 当细胞周期停滞细胞就会失去增生潜力,虽然雷帕霉素可防止停滞细胞永久丧失增生潜能,但它在细胞周期停滞期间,将不可逆的停滞转变为可逆的状态<sup>[37]</sup>。Cai 等<sup>[21]</sup>研究证实了雷帕霉素能将 RPE 细胞阻滞在 G<sub>0</sub>/S 期。Chen 等<sup>[38]</sup>应用 mTOR 上游 PI3K 的一种抑制剂 PLB 将 RPE 细胞阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期,在 PVR 中实现了对 RPE 细胞的抗增殖活性。Apontes 等<sup>[39]</sup>研究的细胞周期分布表明,nutlin-3a 在 RPE 细胞中引起 G<sub>2</sub> 期停滞,雷帕霉素增强其对 RPE 的保护作用。

## 2.2 雷帕霉素对其他相关细胞的保护作用

PVR 发生、发展是以细胞为主导的病理过程,除了发生 RPE 细胞活化、增生、迁移和 EMT,还涉及巨噬细胞、Müller 细胞、光感受器细胞等多种细胞。Zhao 等<sup>[40]</sup>研究发现,雷帕霉素在维持 RPE 选择性线粒体 DNA 转录和复制缺陷小鼠中 RPE 细胞活性的同时,对光感受器细胞起到一定保护作用。Lewis<sup>[41]</sup>等的研究应用 mTOR 信号通路的另一种抑制剂 Palomid 529,与雷帕霉素作用相似,P529 能够抑制 mTOR 活性和下游 S6 的磷酸化。P529 治疗降低了 Müller 细胞的反应性,减少了光感受器细胞的死亡,减轻了视网膜下瘢痕形成,减少了小胶质细胞和巨噬细胞,增加了外核层厚度,实现了对 PVR 视网膜损伤的保护作用。替西罗莫司(Temsirolimus)也是一种雷帕霉素类药物,有研究<sup>[42]</sup>证明在用无毒浓度的替西罗莫司处理后,RPE 细胞以及人脐静脉内皮细胞的增生和迁移均受到抑制。Yang 等<sup>[32]</sup>研究中雷帕霉素显著抑制了 7-酮胆固醇刺激的 IL-6、IL-8 和 VEGF 升高。

## 3 雷帕霉素的眼部给药方式及安全性

多项眼科临床试验揭示了雷帕霉素应用于人体的不良事件(adverse events, AEs)。Wong 等<sup>[43]</sup>在为期 2 年的试验中,以每 3 个月结膜下注射 440 μg 雷帕霉素治疗发生地图样萎缩的年龄相关性黄斑变性病人 11 例,发现该药仅有轻度 AEs。Krishnadev 等<sup>[44]</sup>采用雷帕霉素治疗 5 名糖尿病性黄斑水肿病人,发现雷帕霉素具有良好的安全性和耐受性,没有明显的药物相关性 AEs;Sen 等<sup>[45]</sup>研究显示 5 名葡萄膜炎病人经过单次结膜下注射 1 320 μg 雷帕霉素治疗后,对药物耐受良好,无严重 AEs 发生,且 3 人在治疗 4 周后前房炎症减轻。Nguyen 等<sup>[46]</sup>报道了葡萄膜炎患者中结膜下注射(1 320 μg)和玻璃体内注射(352 μg)雷帕霉素均安全、耐受,未发生药物相关的全身或严重 AEs。另一项研究中,30 名受试者对 1 年间反复的结

膜下和玻璃体内注射均有良好的耐受性,玻璃体混浊明显减轻<sup>[47]</sup>。一项研究<sup>[48]</sup>在大鼠实验性自身免疫性葡萄膜炎模型中评估了雷帕霉素纳米胶束的治疗作用,该眼部递送系统使雷帕霉素的水溶性提高了 1 000 倍以上,玻璃体内注射雷帕霉素胶束不会导致玻璃体出血或视网膜脱离,证实了雷帕霉素眼用制剂的生物安全性。另一项研究<sup>[49]</sup>开发了用于眼后节的雷帕霉素纳米胶束局部水滴制剂,使药物到达视网膜脉络膜中而玻璃体内没有残存药物,提高了眼内给药效率。以上结果初步证明了雷帕霉素眼内给药的有效性和安全性,然而尚未见 PVR 相关的临床试验报道。

雷帕霉素作为一种安全性高、毒副作用低的药物,同时也是 mTOR 信号通路的特异性抑制剂,已被证实对 RPE 细胞及其他眼内细胞发挥保护作用,能一定程度上减轻视网膜损伤。未来,雷帕霉素将有望成为 PVR 治疗的新靶点,然而相关研究尚不完善,需要进一步研究其长期疗效、不良反应及具体作用机制。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Pastor JC, Rojas J, Pastor-Idoate S, et al. Proliferative vitreoretinopathy: a new concept of disease pathogenesis and practical consequences [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51: 125-155. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.005.
- [2] Wiedemann P, Bringmann A. Proliferative vitreoretinopathy [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2016, 233 (9): 1012-1015. DOI: 10.1055/s-0042-109704.
- [3] Haugstad M, Moosmayer S, Bragadóttir R. Primary rhegmatogenous retinal detachment-surgical methods and anatomical outcome [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95 (3): 247-251. DOI: 10.1111/aos.13295.
- [4] Lumi X, Lužnik Z, Petrovski G, et al. Anatomical success rate of pars plana vitrectomy for treatment of complex rhegmatogenous retinal detachment [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2016, 16 (1): 216 [2022-05-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27938367>. DOI: 10.1186/s12886-016-0390-2.
- [5] Qin D, Zhang L, Jin X, et al. Effect of Endothelin-1 on proliferation, migration and fibrogenic gene expression in human RPE cells [J]. *Peptides*, 2017, 94: 43-48. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.06.004.
- [6] Frisina R, Tessarolo F, Marchesoni I, et al. Microscopic observation of proliferative membranes in fibrocontractive retinal disorders [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019: 9647947 [2022-05-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31467697>. DOI: 10.1155/2019/9647947.
- [7] Brown KR, Dubovy SR, Relhan N, et al. Clinicopathologic correlation of a subretinal proliferative vitreoretinopathy band in a patient with chronic recurrent retinal detachment [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2018, 9 (2): 279-282. DOI: 10.1159/000488931.
- [8] Mudhar HS. A brief review of the histopathology of proliferative vitreoretinopathy (PVR) [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34 (2): 246-250. DOI: 10.1038/s41433-019-0724-4.
- [9] Vézina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1975, 28 (10): 721-726. DOI: 10.7164/antibiotics.28.721.
- [10] Ventura-Aguilar P, Campistol JM, Diekmann F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15 (3): 303-319. DOI: 10.1517/14740338.2016.1132698.
- [11] Bak S, Tischer S, Dragon A, et al. Selective effects of mTOR inhibitor sirolimus on naïve and CMV-specific T cells extending its applicable range beyond immunosuppression [J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2953 [2022-05-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30619313>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02953.
- [12] Bai D, Zhao Y, Zhu Q, et al. LZ205, a newly synthesized flavonoid compound, exerts anti-inflammatory effect by inhibiting M1 macrophage polarization through regulating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 364 (1): 84-94. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.01.033.
- [13] Hua H, Zhu Y, Song YH. Ruscogenin suppressed the hepatocellular carcinoma metastasis via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 115-122. DOI: 10.1016/j.biopha.

- 2018.02.031.
- [14] Wang L, Li X, Yang Z, et al. Crotonaldehyde induces autophagy-mediated cytotoxicity in human bronchial epithelial cells via PI3K, AMPK and MAPK pathways[J]. Environ Pollut, 2017, 228 : 287-296. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.03.083.
- [15] Wu C, Qiu S, Liu P, et al. Rhizoma amorphophalli inhibits TNBC cell proliferation, migration, invasion and metastasis through the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 211 : 89-100. DOI: 10.1016/j.jep.2017.09.033.
- [16] Ersahin T, Tunchag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway[J]. Mol Biosyst, 2015, 11(7) : 1946-1954. DOI: 10.1039/c5mb00101c.
- [17] Roohi A, Hojjat-Farsangi M. Recent advances in targeting mTOR signaling pathway using small molecule inhibitors[J]. J Drug Target, 2017, 25(3) : 189-201. DOI: 10.1080/1061186X.2016.1236112.
- [18] Garweg JG, Tappeiner C, Halberstadt M. Pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in retinal detachment[J]. Surv Ophthalmol, 2013, 58(4) : 321-329. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.12.004.
- [19] Yang S, Li H, Li M, et al. Mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy[J]. Discov Med, 2015, 20(110) : 207-217.
- [20] Palma-Nicolas JP, López E, López-Colomé AM. PKC isoenzymes differentially modulate the effect of thrombin on MAPK-dependent RPE proliferation[J]. Biosci Rep, 2008, 28(6) : 307-317. DOI: 10.1042/BSR20080083.
- [21] Cai N, Dai SD, Liu NN, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors in proliferation of retinal pigment epithelial cells[J]. Int J Ophthalmol, 2012, 5(6) : 675-680. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2012.06.05.
- [22] Kuo HK, Chen YH, Kuo YH, et al. Evaluation of the effect of everolimus on retinal pigment epithelial cells and experimental proliferative vitreoretinopathy[J]. Curr Eye Res, 2018, 43(3) : 333-339. DOI: 10.1080/02713683.2017.1396618.
- [23] 侯敏, 刘红玲, 尹增伟, 等. 雷帕霉素对人视网膜色素上皮细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(10) : 879-883. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.10.004.
- [24] Hou M, Liu HL, Yin ZW, et al. The effects of rapamycin on the proliferation and apoptosis of human retinal pigment epithelium cells *in vitro*[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29(10) : 879-883. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.10.004.
- [25] Yang SF, Chen YS, Chien HW, et al. Melatonin attenuates epidermal growth factor-induced cathepsin S expression in ARPE-19 cells: implications for proliferative vitreoretinopathy[J]. J Pineal Res, 2020, 68(1) : e12615 [2022-12-21]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31605630. DOI: 10.1111/jpi.12615.
- [26] Liu NN, Zhao N, Cai N. Suppression of the proliferation of hypoxia-induced retinal pigment epithelial cell by rapamycin through the mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF/signaling[J]. IUBMB Life, 2015, 67(6) : 446-452. DOI: 10.1002/iub.1382.
- [27] Ciprian D. The pathogeny of proliferative vitreoretinopathy[J]. Rom J Ophthalmol, 2015, 59(2) : 88-92.
- [28] Liu Y, Cao GF, Xue J, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-mediated *in vitro* human retinal pigment epithelial (RPE) cell migration mainly requires Akt/mTOR complex 1 (mTORC1), but not mTOR complex 2 (mTORC2) signaling[J]. Eur J Cell Biol, 2012, 91(9) : 728-737. DOI: 10.1016/j.ejcb.2012.03.008.
- [29] Wang CH, Cao GF, Jiang Q, et al. TNF- $\alpha$  promotes human retinal pigment epithelial (RPE) cell migration by inducing matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) expression through activation of Akt/mTORC1 signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(1) : 33-38. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.044.
- [30] Zhou P, Zhao MW, Li XX, et al. siRNA targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) attenuates experimental proliferative vitreoretinopathy[J]. Curr Eye Res, 2007, 32(11) : 973-984. DOI: 10.1080/02713680701658323.
- [31] Calton MA, Vollrath D. The mTOR kinase inhibitor INK128 blunts migration of cultured retinal pigment epithelial cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 854 : 709-715. DOI: 10.1007/978-3-319-17121-0\_94.
- [32] Cao GF, Liu Y, Yang W, et al. Rapamycin sensitive mTOR activation mediates nerve growth factor (NGF) induced cell migration and pro-survival effects against hydrogen peroxide in retinal pigment epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 414(3) : 499-505. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.09.094.
- [33] Yang L, Yu P, Chen M, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor rapamycin alleviates 7-ketocholesterol induced inflammatory responses and vascular endothelial growth factor elevation by regulating MAPK pathway in human retinal pigment epithelium cells[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2022, 38(2) : 189-200. DOI: 10.1089/jop.2021.0082.
- [34] Matoba R, Morizane Y, Shiode Y, et al. Suppressive effect of AMP-activated protein kinase on the epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells[J/OL]. PLoS One, 2017, 12(7) : e0181481 [2022-05-22]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28719670. DOI: 10.1371/journal.pone.0181481.
- [35] Madrakhimov SB, Yang JY, Park HY, et al. Essential role of mTOR signaling in human retinal pigment epithelial cell regeneration after laser photocoagulation[J]. Lasers Med Sci, 2019, 34(5) : 1019-1029. DOI: 10.1007/s10103-018-2692-5.
- [36] Kolosova NG, Muraleva NA, Zhdankina AA, et al. Prevention of age-related macular degeneration-like retinopathy by rapamycin in rats[J]. Am J Pathol, 2012, 181(2) : 472-477. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.018.
- [37] Jiang C, Qin B, Liu G, et al. MicroRNA-184 promotes differentiation of the retinal pigment epithelium by targeting the AKT2/mTOR signaling pathway[J/OL]. Oncotarget, 2016, 7(32) : 52340-52353 [2022-05-22]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418134. DOI: 10.18632/oncotarget.10566.
- [38] Demidenko ZN, Zubova SG, Bukreeva EI, et al. Rapamycin decelerates cellular senescence[J]. Cell Cycle, 2009, 8(12) : 1888-1895. DOI: 10.4161/cc.8.12.8606.
- [39] Chen H, Wang H, An J, et al. Plumbagin induces RPE cell cycle arrest and apoptosis via p38 MARK and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways in PVR[J/OL]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1) : 89 [2022-05-22]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29534723. DOI: 10.1186/s12906-018-2155-3.
- [40] Apontes P, Leontieva OV, Demidenko ZN, et al. Exploring long-term protection of normal human fibroblasts and epithelial cells from chemotherapy in cell culture[J]. Oncotarget, 2011, 2(3) : 222-233. DOI: 10.18632/oncotarget.248.
- [41] Zhao C, Yasumura D, Li X, et al. mTOR-mediated dedifferentiation of the retinal pigment epithelium initiates photoreceptor degeneration in mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(1) : 369-383. DOI: 10.1172/JCI44303.
- [42] Lewis GP, Chapin EA, Byun J, et al. Muller cell reactivity and photoreceptor cell death are reduced after experimental retinal detachment using an inhibitor of the Akt/mTOR pathway[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(9) : 4429-4435. DOI: 10.1167/iovs.09-3445.
- [43] Liegl R, Koenig S, Siedlecki J, et al. Temsirolimus inhibits proliferation and migration in retinal pigment epithelial and endothelial cells via mTOR inhibition and decreases VEGF and PDGF expression[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(2) : e88203 [2022-05-30]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586308. DOI: 10.1371/journal.pone.0088203.
- [44] Wong WT, Dresner S, Forooghian F, et al. Treatment of geographic atrophy with subconjunctival sirolimus: results of a phase I/II clinical trial[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(4) : 2941-2950. DOI: 10.1167/iovs.13-11650.
- [45] Krishnadev N, Forooghian F, Cukras C, et al. Subconjunctival sirolimus in the treatment of diabetic macular edema[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2011, 249(11) : 1627-1633. DOI: 10.1007/s00417-011-1694-9.
- [46] Sen HN, Larson TA, Meleth AD, et al. Subconjunctival sirolimus for the treatment of chronic active anterior uveitis: results of a pilot trial[J]. Am J Ophthalmol, 2012, 153(6) : 1038-1042. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.12.018.
- [47] Nguyen QD, Ibrahim MA, Watters A, et al. Ocular tolerability and efficacy of intravitreal and subconjunctival injections of sirolimus in patients with non-infectious uveitis: primary 6-month results of the SAVE Study[J/OL]. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2013, 3(1) : 32 [2022-06-01]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514595. DOI: 10.1186/1869-5760-3-32.
- [48] Ibrahim MA, Sepah YJ, Watters A, et al. One-year outcomes of the SAVE Study: sirolimus as a therapeutic approach for uveitis[J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2015, 4(2) : 4 [2022-06-01]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25774330. DOI: 10.1167/tvst.4.2.4.
- [49] Wu W, He Z, Zhang Z, et al. Intravitreal injection of rapamycin-loaded polymeric micelles for inhibition of ocular inflammation in rat model[J]. Int J Pharm. 2016, 513(1-2) : 238-246. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.09.013.
- [50] Cholkar K, Gunda S, Earla R, et al. Nanomicellar topical aqueous drop formulation of rapamycin for back-of-the-eye delivery[J]. AAPS PharmSciTech, 2015, 16(3) : 610-622. DOI: 10.1208/s12249-014-0244-2.

(收稿日期:2022-06-19 修回日期:2022-12-22)

(本文编辑:张宇 骆世平)

