

## 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路与眼科疾病相关性的研究进展

张桂铭 综述 刘红玲 傅少颖 审校

**【摘要】** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种高度进化保守的蛋白激酶,控制细胞生长、生长因子和细胞能量的形成,参与营养、新陈代谢及老化过程,近年发现 mTOR 信号通路与细胞生长、调控蛋白质合成代谢密切相关,已成为肿瘤形成、代谢紊乱、神经系统疾病和炎症等疾病的重要通路。就 mTOR 及通路介导的眼科疾病进行综述。

**【关键词】** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 信号通路; 雷帕霉素; 眼科疾病

**Advance in research on the relationship between mammalian target of rapamycin signaling pathway and ophthalmic diseases** Zhang Guiming, Liu Hongling, Fu Shaoying. Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Fu Shaoying, Email: fushaoying@126.com

**【Abstract】** Mammalian target of rapamycin (mTOR) is a highly evolutionary conserved protein kinase and plays a critical role in the regulation of cell growth, growth factors and cell energy, and thus contributes to the formation of nutrition, metabolism and aging processes. Recent studies found that mTOR signaling pathway is associated with cell cycle, protein synthesis and metabolism, and it is an important pathway of diseases such as development of tumor, metabolic disorders, nervous system disease and inflammation. The relationship between mTOR signaling pathway and ophthalmic diseases was reviewed in this article.

**【Key words】** Mammalian target of rapamycin; Signaling pathway; Rapamycin; Ophthalmic diseases

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)广泛存在于各种生物细胞中,是一种负责调节细胞生长和营养代谢、生长因子和细胞能量的重要信号,与生物的新陈代谢和年龄相关性疾病密切相关<sup>[1]</sup>。1991年 Heitman 等<sup>[2]</sup>在啤酒酵母菌中发现 TOR 蛋白,1994年 Takei 等<sup>[3]</sup>分别在哺乳动物中也发现此蛋白,命名为 mTOR 蛋白。近年研究发现,哺乳动物在 mTOR 信号调节异常时会发生癌症、肥胖、2 型糖尿病和退行性神经病变等疾病。

### 1 雷帕霉素与 mTOR 的基本特征

#### 1.1 雷帕霉素

雷帕霉素是 mTOR 的特异性抑制剂<sup>[4]</sup>。雷帕霉素由链霉菌属丝状菌发酵,是具有抗真菌作用的抗生素,分子式为 C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub>,属大环内酯类化合物。在哺乳动物细胞内,mTOR 是一种保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,为结构复杂的大分子蛋白,它的结构包括 FRB 结构域、HEAT 模体、FAT 结构域、激酶结构

域、NRD 及 FATC 域。mTOR 结构中激酶结构域上游的 FKBP12 复合物是雷帕霉素的结合位点<sup>[5]</sup>,雷帕霉素正是通过此结合点发挥药理作用来抑制 mTOR 信号通路,而激酶结构域与磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase-related kinases, PIKK)的催化域类似,使得 mTOR 成为 PIKK 成员的重要原因。

#### 1.2 mTOR 信号通路的组成

mTOR 由 mTORC1 和 mTORC2 蛋白复合物组成,mTORC1 的发现早于 mTORC2,且两者结构和功能均不同,mTORC1 由 mTOR 调节相关蛋白 Raptor、PRAS40 和 mLST8 组成。Raptor 通过对 mTOR 的下游底物 S6K1 和 4EBP1 磷酸化发挥对细胞的重要作用,研究表明 mTORC1 复合物主要影响核糖体的合成翻译、蛋白质翻译、转录、生长因子及营养物质运输与摄取等<sup>[6]</sup>细胞生长代谢方面的调节,mTORC1 还具有参与线粒体的代谢和生物转化功能<sup>[7]</sup>;mTORC1 可以被雷帕霉素特异性抑制,使细胞由 G<sub>1</sub> 向 S 期转换过程中停滞在 G<sub>1</sub> 期,从而引起细胞的凋亡,故 mTORC1 又称为雷帕霉素敏感蛋白,目前 mTORC1 复合物的抑制剂正在进行临床试验<sup>[8]</sup>。mTORC2 复合蛋白由 Rictor、SIN1、PRR 和 mLST8 组成,mTORC2 主要通过直接对底物 AKT、SGK1 等磷酸化作用<sup>[9]</sup>影响蛋白激酶 Ca<sup>2+</sup> 等来调控细胞生长、增生和参与肌动蛋白细胞骨架的形成<sup>[10]</sup>;mTORC2 曾被认为对

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.018

基金项目:国家自然科学基金项目(30970749、81301325)

作者单位:150000 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科

通信作者:傅少颖,Email:fushaoying@126.com

雷帕霉素不敏感,但有研究表明体外细胞在雷帕霉素长时间、一定浓度作用下,可能破坏 mTORC2 的传导机制,从而间接抑制 mTORC2 的功能,使其对细胞的增生和细胞生长产生抑制作用<sup>[11]</sup>;这一研究对雷帕霉素抑制 mTORC2 通路有一定解释作用,但雷帕霉素抑制 mTORC2 通路的机制还需要更深入的研究。

## 2 mTOR 信号通路

### 2.1 上游转导信号

在哺乳动物中, mTOR 的主要信号通路有 PI3K/AKT/mTOR 和非 PI3K/AKT/mTOR 信号途径, 如 LKB1/AMPK/mTOR 信号通路与 MEK/ERK/mTOR 信号通路。信号通路受生长因子、压力、能量状态、氧气和氨基酸等刺激,来控制蛋白质的合成和影响细胞周期生长等各个方面(图 1)。

**2.1.1 PI3K/AKT/mTOR 信号途径** mTOR 的经典信号传导通路是 PI3K/AKT/mTOR, PI3K 在 Ras、细胞因子和生长因子等刺激下激活,与受体结合使 PI3K 活化,之后进一步将 AKT 磷酸化激活,活化的 AKT 可以直接激活 mTORC1,使 mTOR 信号通路激活,还可能间接抑制 TSC1/2 复合物生成进一步激活 mTOR 的下游分子<sup>[12]</sup>。TSC1/2 复合物为异二聚体,具有三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶活性,由结节性硬化症复合物 1(tuber sclerosis complex1, TSC1)和 TSC2 组成, GTP 酶 Rheb 蛋白是使 mTOR 激活的必要刺激物<sup>[13]</sup>,而 TSC1/2 可以使 GTP 酶 Rheb 蛋白失活成 GDP-Rheb,进而抑制 mTOR 通路,因此 TSC1/2 复合物可以抑制其 mTOR 的生物活性。PI3K/AKT/mTOR 信号途径与细胞增生密切相关。

**2.2.2 非 PI3K/AKT/mTOR 信号途径** (1) LKB1/AMPK/mTOR 信号通路 在哺乳动物中, LKB1/AMPK/mTOR 是介导能量代谢和氨基酸代谢的主要通路, LKB1 蛋白位于细胞核,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, LKB1 主要通过磷酸化激活 AMPK 和 AMPK 相关激酶来发挥用。在哺乳动物中,当细胞内能量不足、缺氧和 DNA 损伤时, AMPK 和 TSC1/2 抑制 mTORC1 的激活, ATP/ADP 比率下降,使 AMP 表达升高,激活的 AMPK 通过细胞内以下 2 种机制来抑制 mTOR: 在细胞内能量缺乏时, AMPK 直接磷酸化 Raptor 的 Ser922 Ser972,使 TSC1/2 复合物形成,抑制 mTOR 的活性; AMPK 还可以直接磷酸化 TSC2 的 ser1387<sup>[14]</sup>,使 GAP 通路激活,以 Rheb 蛋白来间接抑制 mTOR 的活性<sup>[13-14]</sup>。(2) Ras/Raf/MEK/ERK 通路 MEK/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路可以间接调节活化 mTOR 的下游分子通路,无活性的 Ras 与 GDP 结合被刺激激活后, Raf 募集于细胞膜,激活 MEK/ERK 信号通路, ERK 被活化的 MEK 磷酸化后,通过抑制 TSC1/2 复合物使 mTORC1 的激活剂 GTP 酶 Rheb 进一步活化,从而有助于激活 mTOR 信号下游通路。

### 2.2 下游信号转导

活化的 mTOR 通过介导下游靶分子,如结合蛋白 1(eIF4E-binding protein1, 4E-BP1)和 40S 核糖体 S6 蛋白激酶(p70ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)、真核起始因子 eIF-4E 等,来发挥生物学作用。在调控蛋白合成的过程中, mTOR 主要介导下游的

2 个主要靶分子 p70S6K 和 4E-BP1,两者共同调节蛋白质的翻译起始速度。4E-BP1 与 eIF-4E 的结合是蛋白质翻译的负控因子, mTOR 可以使 4E-BP1 磷酸化失活,与 eIF-4E 的结合能力减弱而分离,游离的 4E-BP1 与其他复合物,如 eIF-4G、eIF-4B、eIF-4A 因子结合,启动蛋白质翻译的起始。另一靶分子 P70S6K 是核糖体 40S 小亚基 S6 蛋白激酶,它通过磷酸化核糖体蛋白 S6(ribosomal protein S6, rpS6)调控 mRNA 翻译蛋白的起始及核糖体合成, p70S6K 被 mTOR 磷酸化后,可以促进蛋白质的生物合成。此外,除 S6K、4E-BP1 外,在蛋白质的翻译过程中,真核生物转录延长因子激酶 CBP80 还参与了调节蛋白质的延长及合成<sup>[15]</sup>。

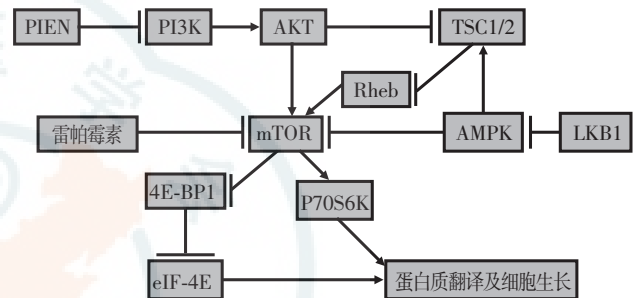


图 1 哺乳动物细胞内 mTOR 信号通路示意图 注: →: 激活 —|: 抑制 mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 4E-BP1: 结合蛋白 1; P70S6K: 40S 核糖体 S6 蛋白激酶

## 3 mTOR 信号通路与眼科疾病

### 3.1 mTOR 与角膜疾病

**3.1.1 雷帕霉素与角膜炎** mTOR 在绿脓杆菌角膜炎中有一定作用,在抗小鼠铜绿假单胞菌角膜炎感染诱导模型中白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)是重要的细胞抗炎因子,但目前对 IL-10 的作用机制还不甚了解。Foldenauer 等<sup>[16]</sup>发现 IL-10 可通过 mTOR 的调节作用于角膜炎,采用 mTOR 信号通路特异性抑制剂雷帕霉素治疗绿脓杆菌角膜炎可以得到更好的治疗效果;雷帕霉素也可作用于感染单纯疱疹病毒 I 型角膜炎的小鼠,其治疗效果优于环孢素、地塞米松,尤其是在对角膜新生血管抑制方面<sup>[17]</sup>;雷帕霉素还具有抗真菌性,对真菌感染的角膜炎,特别是抗白念珠菌有很好的疗效,但对丝状真菌及细菌无作用。

**3.1.2 mTOR 信号通路抑制剂与角膜碱烧伤** 在雷帕霉素抑制角膜碱烧伤的大量实验中, Shin 等<sup>[18]</sup>在通过小鼠角膜新生血管形成和角膜混浊的不同程度建立的各类碱烧伤模型里,雷帕霉素抑制了通路中转换生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)诱导的平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)表达以及增强 ERK1/2 磷酸化。雷帕霉素还可以通过使角膜 IL-6 和 TGF-β 水平均降低来抑制角膜新生血管,从而提高角膜透明度及保护角膜免受损伤。

**3.1.3 mTOR 与角膜激光切削术** 雷帕霉素的抗纤维功能在皮肤<sup>[19]</sup>和肝脏<sup>[20]</sup>等中已有报道。雷帕霉素主要通过 PI3K/mTOR 调节通路来抑制角膜切削术中的角膜成纤维细胞的分化、增生和迁移,继而减少角膜的瘢痕和新生血管形成以及炎

症的形成。Lee 等<sup>[21]</sup>提出在角膜切削术中雷帕霉素可以减少角膜细胞凋亡及提高角膜透明度,这是由于成纤维细胞的 TGF- $\beta$  通路激活 mTOR 信号通路,使其下游 p70s6k 磷酸化,与鼠角膜碱烧伤<sup>[17]</sup>的传导机制并不相同的是雷帕霉素并不抑制 TGF- $\beta_1$  诱导  $\alpha$ -SMA 核转位(激活)<sup>[22]</sup>,说明雷帕霉素未直接涉及经典 Smad-TGF- $\beta$  信号。

**3.1.4 mTOR 与角膜移植术** 雷帕霉素在免疫排斥反应中的应用也十分广泛<sup>[23]</sup>。Olsen 等<sup>[24]</sup>通过雷帕霉素降低角膜移植术后的免疫排斥反应,延长移植片存活时间、增强角膜透明度及明显减少新生血管。Kwon 等<sup>[25]</sup>也在体外研究得出雷帕霉素在一定浓度下具有良好的抗排斥作用。Shi 等<sup>[26]</sup>通过在兔眼内植入雷帕霉素药物缓释系统 DDS 和单纯应用雷帕霉素比较发现,在减少角膜移植术后排斥反应及角膜新生血管形成方面,植入雷帕霉素药物缓释系统的疗效更好。此外,雷帕霉素在治疗葡萄膜炎等免疫相关的眼病中也有一定治疗意义<sup>[27]</sup>。

### 3.2 mTOR 与晶状体上皮细胞

雷帕霉素已被证实可以抑制晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)的增生<sup>[28]</sup>。研究表明,mTOR 在人 LECs 异常增生调控凋亡方面具有重要意义,雷帕霉素通过抑制 mTOR 信号通路的 P70S6K、cdk-2 循环素 E 及 4E-BP1 使其磷酸化<sup>[29]</sup>,来阻断信号传导,从而影响细胞 DNA 及蛋白质的合成,使人 LECs 停滞在 G<sub>1</sub> 期,达到调控人 LECs 增生的作用。Liu 等<sup>[30]</sup>将载有雷帕霉素涂层的人工晶状体植入兔眼内,可预防后囊膜混浊(posterior capsule opacification, PCO)的形成和发展,且保持时间较长,眼内毒性不明显。目前,雷帕霉素对人 LECs 增生的影响正在成为有前景的预防药物。

### 3.3 mTOR 与视网膜

**3.3.1 mTOR 与色素性视网膜疾病** Zhao 等<sup>[31]</sup>提出在色素性视网膜退化性疾病中,线粒体与视网膜色素上皮损害有密切关系。Schieke 等<sup>[32]</sup>通过研究表明,mTOR 信号通路通过作用于色素性视网膜炎的光感受器来影响线粒体的氧化磷酸化,导致视网膜色素上皮基因的损伤,mTORC1 复合物与线粒体代谢的高度相关性可以使 mTOR 信号通路通过 mTORC1 降低线粒体膜电位及减少耗氧量和 ATP 合成而引起线粒体磷酸化的改变。mTOR 信号通路在色素性视网膜疾病中参与视网膜的氧化和能量代谢平衡的调控。

**3.3.2 mTOR 对糖尿病视网膜病变血管病变的影响** 在高糖条件下,视网膜抗氧化剂-N-乙酰半胱氨酸及氧化应激的增加、纤维连接蛋白水平和骨桥蛋白的增加、血小板反应蛋白-1 的减少等改变都可以持续激活细胞的 Src 激酶通路、PI3K/AKT 通路及 ERKs<sup>[33]</sup>,使视网膜在高糖条件下出现改变并导致新生血管形成,促使糖尿病视网膜病变的发生和发展。

**3.3.3 mTOR 在视网膜母细胞瘤中的作用** 肿瘤的发生与肿瘤常见基因 p53<sup>[34]</sup>、TSC1/2、丝氨酸苏氨酸激酶 11、PTEN<sup>[35]</sup> 和多型神经纤维瘤易感基因等密切相关,它们可激活 mTOR 信号使癌细胞生存和增生。视网膜母细胞瘤的肿瘤细胞 PTEN 基因存在缺陷,它可以使 PI3K/AKT 通路激活并进一步激活 mTOR 信号通路,导致视网膜母细胞瘤 HXO-RB44 细胞增

生<sup>[36-37]</sup>。雷帕霉素可以特异性地抑制 mTOR 信号通路中的 mTORC1,阻止 p70 S6 K 及 4E-BP1 的磷酸化,抑制蛋白翻译及细胞周期进程,导致细胞在 G<sub>1</sub> 期凋亡。Hidalgo 等<sup>[38]</sup>认为雷帕霉素可以抑制细胞周期依赖性激酶 CDK 的激活,抑制视网膜母细胞瘤蛋白磷酸化,阻断 CDK4-cyclin D 免疫复合物的活化,使细胞在 G<sub>1</sub>/S 期转化终止。mTOR 信号通路正在成为治疗视网膜母细胞瘤分子靶向。

**3.3.4 mTOR 与视神经再生的关系** 在小鼠玻璃体内注射腺病毒敲除抗肿瘤特异性基因 PTEN 和 TSC1 后可以激活 PI3K/mTOR 信号通路,该通路通过调节轴突再生所需的蛋白质的合成来控制神经细胞的再生<sup>[35-36,39]</sup>;这对敲除 PTEN 基因后的视神经轴突再生起关键作用<sup>[40]</sup>。TSC1 基因的缺失可以激活 mTOR 信号通路,也可观察到一些轴突的再生,但是视神经轴突的再生程度弱于 PTEN 特异性基因敲除。更为具体的信号转导调节机制及视神经再生机制仍在进一步研究中。

## 4 小结

mTOR 信号通路在相当一部分眼科疾病中均发挥作用,该通路的功能具有生物多样性,是细胞生物学的热点之一。大量研究表明,mTOR 通路在细胞生长、代谢及增生以及蛋白质合成等方面具有重要的作用,活化的 mTOR 可导致细胞过度增生、迁移和凋亡等,在眼科相关疾病中,通过抑制 mTOR 信号通路可能对细胞增生相关眼病(如 PCO)、新生血管类疾病(如角膜移植术后)、玻璃体增生牵拉视网膜及视网膜疾患等发挥治疗作用。抑制 mTOR 信号通路在研究眼科疾病发病机制及对疾病的临床治疗方面具有积极意义。不可否认的是,过度抑制 mTOR 对生物机体也存在一定的不良反应,所以抑制 mTOR 通路的方法可以用于视网膜母细胞瘤等危及生命疾病的治疗,当然 mTOR 应用于临床还需要长时间、更进一步的研究。目前,mTOR 在细胞生命活动中的许多作用机制还不清楚,如 mTOR 在机体内的表达是否还需要其他通路的协调;如何精确地调节 mTOR 信号通路;其他抑制剂对 mTOR 信号通路介导的不同细胞的抑制效果;雷帕霉素对不同细胞的作用是由于细胞毒性还是通过抑制 mTOR 信号通路等。本研究通过介绍 mTOR 信号通路的传导及其特异性抑制剂雷帕霉素,总结了在眼科相关疾病中 mTOR 的调控作用和雷帕霉素的作用效果,相信随着对 mTOR 信号通路研究的深入及新技术的不断发展,进一步对调控信号通路以及疾病基因靶向治疗的方法进行研究,将成为日后重要的课题。

## 参考文献

- [1] Cornu M, Albert V, Hall MN. mTOR in aging, metabolism, and cancer [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2013, 23(1): 53-62. doi:10.1016/j.gde.2012.12.005.
- [2] Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast [J]. *Science*, 1991, 253(5022): 905-909.
- [3] Takei N, Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development [J/OL]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7: 28 [2015-06-14]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2014.00028>. doi:10.3389/fnmol.2014.00028.

- [4] Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1999, 36(1): 8-18.
- [5] Cafferkey R, Young PR, McLaughlin MM, et al. Dominant missense mutations in a novel yeast protein related to mammalian phosphatidylinositol 3-kinase and VPS34 abrogate rapamycin cytotoxicity[J]. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(10): 6012-6023. doi: 10.1128/MCB.13.10.6012.
- [6] Gibbons JJ, Abraham RT, Yu K. Mammalian target of rapamycin: discovery of rapamycin reveals a signaling pathway important for normal and cancer cell growth[J]. *Semin Oncol*, 2009, 36 Suppl 3: S3-S17. doi: 10.1053/j.seminoncol.2009.10.011.
- [7] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 20): 3589-3594. doi: 10.1242/jcs.051011.
- [8] Parkhitko AA, Favorova OO, Khabibullin DI, et al. Kinase mTOR: regulation and role in maintenance of cellular homeostasis, tumor development, and aging[J]. *Biochemistry*, 2014, 79(2): 88-101. doi: 10.1134/S0006297914020023.
- [9] Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex[J]. *Science*, 2005, 307(5712): 1098-1101.
- [10] Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism[J]. *Cell*, 2006, 124(3): 471-484.
- [11] Contreras AG, Dormond O, Edelbauer M, et al. mTOR—Understanding the clinical effects[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(10 Suppl): S9-S12. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.011.
- [12] Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(8): 671-688. doi: 10.1038/nrd2062.
- [13] Gordon BS, Kazi AA, Coleman CS, et al. RhoA modulates signaling through the mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) in mammalian cells[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(3): 461-467. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.11.035.
- [14] Takahara T, Maeda T. Evolutionarily conserved regulation of TOR signalling[J]. *J Biochem*, 2013, 154(1): 1-10. doi: 10.1093/jb/mvt047.
- [15] Choe J, Oh N, Park S, et al. Translation initiation on mRNA bound by nuclear cap-binding protein complex CBP80/20 requires interaction between CBP80/20-dependent translation initiation factor and eukaryotic translation initiation factor 3g[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(22): 18500-18509. doi: 10.1074/jbc.M111.327528.
- [16] Foldenauer ME, McClellan SA, Berger EA, et al. Mammalian target of rapamycin regulates IL-10 and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* corneal infection[J]. *J Immunol*, 2013, 190(11): 5649-5658. doi: 10.4049/jimmunol.1203094.
- [17] Zapata G, Racca L, Tau J, et al. Topical use of rapamycin in herpetic stromal keratitis[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2012, 20(5): 354-359. doi: 10.3109/09273948.2012.709575.
- [18] Shin YJ, Hyon JY, Choi WS, et al. Chemical injury-induced corneal opacity and neovascularization reduced by rapamycin via TGF- $\beta$ 1/ERK pathways regulation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(7): 4452-4458. doi: 10.1167/iovs.13-11684.
- [19] Yoshizaki A, Yanaba K, Yoshizaki A, et al. Treatment with rapamycin prevents fibrosis in tight-skin and bleomycin-induced mouse models of systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(8): 2476-2487. doi: 10.1002/art.27498.
- [20] Zhu J, Wu J, Frizzell E, et al. Rapamycin inhibits hepatic stellate cell proliferation in vitro and limits fibrogenesis in an in vivo model of liver fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(5): 1198-1204.
- [21] Lee KS, Ko DA, Kim ES, et al. Bevacizumab and rapamycin can decrease corneal opacity and apoptotic keratocyte number following photorefractive keratectomy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(12): 7645-7653. doi: 10.1167/iovs.12-10494.
- [22] Milani BY, Milani FY, Park DW, et al. Rapamycin inhibits the production of myofibroblasts and reduces corneal scarring after photorefractive keratectomy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(12): 7424-7430. doi: 10.1167/iovs.13-12674.
- [23] Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin[J]. *Annu Rev Immunol*, 1996, 14: 483-510. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.483.
- [24] Olsen TW, Benegas NM, Joplin AC, et al. Rapamycin inhibits corneal allo graft rejection and neovascularization[J]. *Arch Ophthalmol*, 1994, 112(11): 1471-1475. doi: 10.1001/archoph.1994.01090230085026.
- [25] Kwon YS, Hong HS, Kim JC, et al. Inhibitory effect of rapamycin on corneal neovascularization in vitro and in vivo[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(2): 454-460. doi: 10.1167/iovs.04-0753.
- [26] Shi W, Gao H, Xie L, et al. Sustained intraocular rapamycin delivery effectively prevents high-risk corneal allograft rejection and neovascularization in rabbits[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(8): 3339-3344. doi: 10.1167/iovs.05-1425.
- [27] Ikeda E, Hikita N, Eto K, et al. Tacrolimus-rapamycin combination therapy for experimental autoimmune uveoretinitis[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 1997, 41(6): 396-402.
- [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.
- [29] Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin[J]. *Ann Rev Immunol*, 1996, 14(1): 483-510. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.483.
- [30] Liu H, Wu L, Fu S, et al. Poly(lactide-glycolic acid) and rapamycin coating intraocular lens prevent posterior capsular opacification in rabbit eyes[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247(6): 801-807. doi: 10.1007/s00417-008-1007-0.
- [31] 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.
- [32] Schieke SM, Phillips D, McCoy JP Jr, et al. The mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway regulates mitochondrial oxygen consumption and oxidative capacity[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(37): 27643-27652. doi: 10.1074/jbc.M603536200.
- [33] Huang Q, Sheibani N. High glucose promotes retinal endothelial cell migration through activation of Src, PI3K/Akt1/eNOS, and ERKs[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(6): C1647-C1657. doi: 10.1152/ajpcell.00322.2008.
- [34] Feng Z, Zhang H, Levine AJ, et al. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(23): 8204-8209. doi: 10.1073/pnas.0502857102.
- [35] Groszer M, Erickson R, Scripture-Adams DD, et al. Negative regulation of neural stem/progenitor cell proliferation by the Pten tumor suppressor gene in vivo[J]. *Science*, 2001, 294(5549): 2186-2189. doi: 10.1126/science.1065518.
- [36] Wu X, Senechal K, Neshat MS, et al. The PTEN/MMAC1 tumor suppressor phosphatase functions as a negative regulator of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(26): 15587-15591. doi: 10.1073/pnas.95.26.15587.
- [37] Kaplan MJ, Ellis CN, Beta-Csorgo Z, et al. Systemic toxicity following administration of sirolimus (formerly rapamycin) for psoriasis: association of capillary leak syndrome with apoptosis of lesional lymphocytes[J]. *Arch Dermatol*, 1999, 135(5): 553-557. doi: 10.1001/archderm.135.5.553.
- [38] Hidalgo M, Rowinsky EK. The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy[J]. *Oncogene*, 2000, 19(56): 6680-6686.
- [39] Jaworski J, Sheng M. The growing role of mTOR in neuronal development and plasticity[J]. *Mol Neurobiol*, 2006, 34(3): 205-219. doi: 10.1385/MN;34;3;205.
- [40] Park KK, Liu K, Hu Y, et al. PTEN/mTOR and axon regeneration[J]. *Exp Neurol*, 2010, 223(1): 45-50. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.12.032.

(收稿日期: 2015-07-15)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)