

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.13.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240222.1156.002\(2024-02-22\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240222.1156.002(2024-02-22))

PI3K/Akt/mTOR 信号通路自噬调控及相关疾病关系*

李卫胜¹,王婷婷¹,何文强^{2△}

(1. 河南中医药大学, 郑州 450003; 2. 河南中医药大学第一附属医院泌尿外科, 郑州 450003)

[摘要] 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)信号通路是细胞内重要的代谢、增殖和存活调节途径,对维持细胞的稳态具有关键作用。该信号通路可以通过介导细胞自噬参与多种疾病的发生和发展过程,如肿瘤、神经退行性疾病(ND)和代谢性疾病等。该文就 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在自噬调控中的作用进行综述,以期更好地理解细胞代谢和存活的调节机制,并探究该信号通路在多种疾病中的作用及未来研究方向,为探索新的疾病治疗方法提供参考资料。

[关键词] PI3K/Akt/mTOR 信号通路;自噬;疾病;综述

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)13-2047-06

Relationship between PI3K/Akt/mTOR signal pathway and autophagy regulation and related diseases*

LI Weisheng¹, WANG Tingting¹, HE Wenqiang^{2△}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450003, China;

2. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[Abstract] Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway is an important regulating pathway for metabolism, proliferation and survival in cells, and plays a pivotal role in maintaining cellular homeostasis. This signaling pathway participates in the occurrence and development process of multiple diseases by mediating the cellular autophagy, such as tumors, neurodegenerative disorders (ND) and metabolic diseases. This paper reviews the role of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in autophagy regulation in order to better understand the regulatory mechanisms of cellular metabolism and survival, moreover investigate the role of this signal pathway in multiple diseases and direction of the future study to provide reference for explore the new disease treatment methods.

[Key words] PI3K/Akt/mTOR signaling pathway; autophagy; disease; review

正常生理状态下,自噬通过降解细胞内有害的蛋白质或损伤的细胞器等来维持细胞内环境的稳定性,从而促进细胞的正常代谢和更新^[1-2]。与此同时,它与多种疾病如癌症、神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, ND)、心血管疾病等的发生和发展密切相关。近年来研究表明,磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在自噬调控中发挥了重要作用,如抑制自噬启动、调控自噬过程及终止自噬等^[3-4],已成为自噬调控机制的研究热点之一。本文通过探讨 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在自噬调控中的作用机制,以期揭示自噬调控的分子机制及其与疾

病的关系,从而为相关疾病的治疗提供研究思路和方法。

1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路概述

1.1 PI3K 家族

PI3K 家族是一类在真核生物中广泛存在的酶,可以催化细胞膜上的磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)转化为磷脂酰肌醇三磷酸[phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate, PIP3]^[5-6]。由 PI3K 催化产生的 PIP3 通过激活 Akt,从而促进 mTOR 的活性,最终影响细胞的代谢、生长和存活等过程^[7]。此外,PI3K 还可以通过调节其他信号通路的活性来影响细胞的生理过程,如可以激活 Rac 和 Rho 等小 G 蛋白,从而调节细胞的形态和迁移等^[8-9]。

1.2 Akt 家族

Akt 是一种关键的信号转导蛋白,在细胞增殖、分化和代谢等过程中起着至关重要的作用。当细胞膜上的胰岛素受体或其他受体被激活时,PI3K 会被激活并催化磷脂酰肌醇二磷酸[phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate, PIP2]向 PIP3 转化,从而招募 Akt 到细胞膜上^[10-11]。随后, Akt 被激活并转移到细胞质和细胞核,参与多种疾病的发生和发展过程,如 Akt 的持续性异常活化可促进肿瘤细胞的存活和增殖^[12]。

1.3 mTOR 家族

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,主要参与细胞的生长、凋亡和自噬等过程^[13]。mTOR 与不同蛋白质相互作用,分别组成 mTORC1 和 mTORC2 两种复合体,其中, mTORC1 主要调节细胞生长和代谢,对雷帕霉素敏感^[14-15]。mTORC1 通过磷酸化下游效应因子核糖体蛋白 S6 激酶(ribosomal protein S6 kinase, S6K)和真核细胞启动因子 4E 结合蛋白(4E binding protein, 4EBP)促进合成代谢,同时磷酸化 Unc-51 样激酶 1(Unc-51-like kinase 1, ULK1)抑制分解代谢,并参与调控自噬的不同阶段^[16]。

2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与自噬及其关键调控因子

一定程度上的自噬激活才具有保护作用,过度激活反而会造成细胞损伤^[2,17]。研究显示,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生可以诱导自噬过程,这有助于清除功能受损的线粒体,而阻断自噬会造成毒性蛋白质聚集,导致线粒体功能障碍^[18-19]。在自噬诱导阶段, ROS 可通过调控 mTOR 诱导自噬降解途径,清除受损线粒体的同时维持 ROS 的产生量。

在自噬启动阶段,细胞内的自噬相关基因(auto-phagy related genes, Atg)会被转录和翻译成 Atg 蛋白,形成自噬体。PI3K/Akt/mTOR 信号通路通过调节翻译前修饰和翻译后修饰等多个环节,影响 Atg 的表达和 Atg 蛋白的功能,从而调节自噬的启动^[20]。mTORC1 是自噬调节的重要负性调控因子,通过调节多种自噬相关蛋白,如 ULK1、Atg13、Atg1 等的表达来影响自噬^[21]。

2.1 mTORC1 的激活及其调控

研究发现, PI3K/Akt 信号通路是 mTOR 信号传递的主要通路,刺激信号通过与细胞膜上的受体结合将信号直接传递到 PI3K/Akt 通路,或者经过 Ras/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号触发 mTOR 信号的激活^[7]。目前对 mTORC2 的相关报道较少,故本文将深入讨论 mTORC1 的上游激活途径及其机制,寻找自噬异常相关疾病的治疗靶点。具体来说, mTORC1 的激活离不开两个关键因子,即负调控因子结节性硬化症蛋

白复合体(tuberous sclerosis complex, TSC)和激活因子脑富含的 Ras 同源蛋白(Ras homolog enriched in brain, Rheb)。许多与细胞生长有关的信号均可通过抑制 TSC 调控 Rheb 来激活 mTORC1,从而达到抑制降解、储存能量及促进细胞生长的作用^[22-23]。虽然,目前对 TSC 与 Rheb 之间的调控关系已比较清楚,但 TSC 接收上游刺激信号后如何进行信息整合仍不清楚, Rheb 如何激活 mTORC1 的机制也未阐明,仍需要进一步探究。

2.2 不同因素激活 mTORC1 的作用机制

研究显示,胰岛素通过磷酸化胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate 1, IRS1)激活 PI3K,活化后的 PI3K 催化膜结合的 PIP2 转化为 PIP3,随后 PIP3 与 Akt 二聚化并暴露 Akt 催化位点。Akt 被激活后有两去路:(1)直接磷酸化 mTORC2,并被 mTORC2 磷酸化后激活,从而阻止 Akt 的泛素化和降解。Akt 通过“支援”作用促进 PI3K/Akt 信号通路对 mTORC1 的激活。(2)通过抑制 TSC 间接激活 mTORC1。TSC 是由 TSC1、TSC2 和 TBC1 蛋白家族第 7 成员(TBC1 domain family member 7, TBC1D7)组成的具有抑制 mTORC1 作用的功能复合体,其发挥作用依赖 TSC2 的三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶活化蛋白(GTPase-activating protein, GAP)活性^[24-26]。TSC1/TSC2/TBC1D7 复合物通过水解失活 Rheb-GTP,从而抑制 mTORC1^[24-26]。

另有研究表明,氨基酸可刺激重组激活基因(recombination activating gene, Rag),形成异二聚体,包括 RagA 和 RagB 或 RagC 和 RagD 强制性异源二聚体,向活性构象转化以激活 mTORC1。Rag 与镶嵌在溶酶体膜上的五聚体复合物“Regulator”结合后,同溶酶体膜上的 Rheb 组成激活 mTORC1 的“联控”开关,只有同时激活 Rag 和 Rheb 时 mTORC1 才被激活^[14]。然而,由于体内氨基酸种类较多,尚不能确定 mTORC1 上游氨基酸传感器具体是什么。

机体细胞的低三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)状态、缺氧和 DNA 损伤通过诱导激活 TSC 负调控 mTORC1, AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是这一过程的关键酶^[27]。AMPK 作为应激反应代谢调节因子,对 AMP/ATP 比值的变化敏感性高。AMP/ATP 比值升高促使上游肝激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)的磷酸化以激活 AMPK,之后 AMPK 通过两种途径调控 mTORC1:(1)直接抑制 mTORC1;(2)激活 TSC 活性间接抑制 mTORC1^[27-28]。

2.3 mTORC1 调控自噬的机制

mTORC1 主要通过磷酸化 ULK1 复合物调控自噬诱导阶段。ULK1 复合物是由 FIP200、Atg13 和

Atg101 等组成。在营养充足情况下, mTORC1 与 ULK1 处于结合状态, 可介导 Atg13 和 ULK1 磷酸化, 从而使 Atg13 与 ULK1 亲和力下降, 导致 ULK1 激酶活性降低, 抑制自噬^[16]。相反, 饥饿或细胞应激时, mTORC1 活性受上游信号通路的抑制, 其与 ULK1 分离, Atg13 和 ULK1 去磷酸化, ULK1 复合物被激活并转移到内质网隔离膜上, 自噬启动^[16, 29]。

Ⅲ型磷脂酰肌醇 3-激酶复合物 1(class Ⅲ phosphatidylinositol 3-kinase complex 1, PI3KC3-C1) 由 Beclin1、Agt14、膜泡分选蛋白(vacuolar protein sorting, Vps)15、Vps34、自噬和 Beclin1 调节蛋白(auto-phagy and Beclin1 regulator 1, AMBRA1)及核受体结合因子 2(nuclear receptor binding factor 2, NRBF2)组成, 与自噬成核过程有关^[29-30]。mTORC1 通过磷酸化 Agt14、AMBRA1 和 NRBF2 直接调节 PI3KC3-C1 活性, 抑制自噬成核^[29-30]。mTORC1 通过阻碍微管相关蛋白轻链 3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)脂化抑制自噬延伸步骤和自噬体的形成, 这一过程与 mTORC1 靶向磷酸肌醇相互作用蛋白 2(WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2, WIPI2)和 p300 乙酰转移酶有关^[31]。mTORC1 磷酸化 p300 后, 促使 LC3 乙酰化, 从而阻碍 LC3 脂化, 或磷酸化 WIPI2 后, 阻止其与自噬相关 16 样蛋白 L1(autophagy related 16 like protein 1, Atg16L1)结合, 进而阻滞 Agt12-Agt5-Agt16L 复合物结合到吞噬细胞上, 钳制了磷脂酰乙醇胺脂化 LC3 的作用, 从而抑制自噬^[16, 31]。

3 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在自噬相关疾病中的意义

3.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与肿瘤

目前, PI3K/Akt/mTOR 信号通路仍是最主要的自噬抑制性通路, 其异常激活与肿瘤的增殖、转移、侵袭和耐药等关系密切^[32-33]。Rab 相互作用溶酶体蛋白(Rab-interacting lysosomal protein, RILP)作为一种肿瘤抑制因子, 被认为是多种癌症的治疗靶点, 其表达水平的高低与患者的预后有关^[34-35]。RILP 主要参与自噬体的生物发生、运输和降解等一系列生理过程, 在 RILP 缺失时表现出自噬体的数量减少, 但其具体机制仍需深入探究。KHOBREKAR 等^[35]研究显示, 抑制 mTOR 可增加 RILP mRNA 和蛋白表达, 同时 RILP 招募到 LC3 阳性自噬体的能力也得到了加强, 这说明 RILP 调控自噬体的行为具有 mTOR 依赖性。此外, RILP 通过与关键的自噬组件 Atg5 和 LC3, 以及微管马达蛋白的相互作用来完成自噬的调控过程^[36]。

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的一种肺癌类型, 其发生与间质表皮转化因子(mesenchymal epithelial transition fac-

tor, Met)密切相关^[37]。在肺癌发生时, Met 表现出高表达状态, 通过抑制 Met 可诱导自噬, 从而抑制 NSCLC 肿瘤细胞的存活、增殖及耐药形成^[38]。山柰酚是多种中草药的提取物, 具有明确的抗氧化、抗炎和抗肿瘤作用。山柰酚与 PI3K 结合后可抑制 Akt1 的活性, 从而抑制转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)诱导的 NSCLC 肿瘤细胞迁移和间质上皮转化, 或通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导自噬, 从而缓解内皮细胞凋亡^[39]。朱志明等^[40]研究发现, 山柰酚处理组 NSCLC 肿瘤细胞内的自噬体数量明显增多, 自噬标志蛋白 LC3B 和 Beclin1 表达明显升高, 而 p62 表达明显降低。随着山柰酚剂量的增加, NSCLC 肿瘤细胞内 Met mRNA 及蛋白表达被明显抑制, 且 PI3K、Akt 和 mTOR 蛋白及其磷酸化水平明显降低。因此, 山柰酚可能通过抑制 Met/PI3K/Akt/mTOR 通路诱导 NSCLC 自噬影响其增殖, 从而发挥其抗癌作用。这些发现为肿瘤患者的治疗提供了重要的理论基础, 并有助于推动临床应用的进一步发展。

3.2 PI3K/Akt/mTOR 与 ND

ND 是神经元功能进行性衰退或死亡导致的一类疾病, 包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)及血管性痴呆(vascular dementia, VaD)等。多巴胺能神经元自噬机制受损是造成 α -突触核蛋白蓄积和神经元退化的关键原因^[41]。

有研究显示, 采用 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)构建的 PD 大鼠模型, 脑黑质多巴胺能神经元的自噬功能发生障碍, 自噬体数量减少, 关键性自噬调节蛋白 Beclin1 升高、Lamp2 表达及 LC3 II / I 比值降低^[42]。在使用芍药甘草汤治疗后, PD 大鼠的症状得到有效改善, 脑黑质区自噬体的数量增多, 多巴胺能神经元的自噬能力增强, 与 6-OHDA 组相比 PI3K/Akt/mTOR 通路蛋白被抑制^[43]。这说明抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可以增强黑质多巴胺能神经元的自噬能力, 从而改善 PD 大鼠的症状。研究发现, VaD 患者的海马区常常有突触可塑性方面的缺陷, 而细胞自噬与突触可塑性之间具有紧密联系, 抑制自噬可重建海马 CA1 区的突触^[44]。针刺颞区可疏通经络, 常用于治疗多种神经系统疾病。邢昱一等^[44]采用电针颞区对 VaD 大鼠模型进行干预治疗, 结果显示针刺组大鼠海马 CA1 区 p62 蛋白表达升高, Beclin1 表达和 LC3 II / I 比值降低, PI3K/Akt 通路的活性增加, 并观察到海马区过度自噬现象被明显抑制。说明过度自噬是损害 VaD 海马神经元的重要原因, 通过上调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路活性可以抑制神经元过度自噬, 从而改善 VaD 的学习和记忆能力。

以上研究证实了调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可能是 ND 治疗的新靶点,但其上游或其他小分子蛋白质影响该通路的作用机制仍不清楚。因此,未来需要进一步研究该信号通路在 ND 中的调控机制及其在治疗 ND 中的应用前景。

3.3 PI3K/Akt/mTOR 与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)

AS 是发生冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 的病理基础,其主要病理特征是脂质代谢紊乱和炎症反应^[45]。自噬在调节脂质代谢和炎症方面的作用明确,靶向自噬可能是减缓 AS 进展的重要策略^[43]。

有研究指出, mTOR 可以阻止磷酸化 Atg13 与 Atg1 受体结合,从而抑制自噬体形成,这一过程与 AS 炎症反应过程中的血管损伤机制有关^[46]。PI3K/Akt 作为 mTOR 的上游调控因子,在细胞自噬和凋亡过程中起着至关重要的作用。尹丽梅等^[47]使用解毒活血方治疗载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) AS 小鼠,结果显示中药治疗组高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平明显升高, PI3K、Akt、mTOR 表达降低,自噬标志蛋白 Beclin1、LC3 II 表达及 LC3 II/I 比值升高,病理及电镜观察发现血管损伤减轻,自噬体数量增多。这说明选择性抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可诱导细胞自噬,改善脂质代谢,从而减少斑块内炎性细胞浸润,提高斑块稳定性。LI 等^[48]研究显示, ApoE^{-/-} 小鼠的冠状动脉病变部位、心肌组织及泡沫细胞中 C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4) 和 p62 的表达上调,巨噬细胞自噬被抑制,致使 AS 病变的严重程度增加。特异性敲低 CXCR4 后上述结果得以逆转,并发现下调 CXCR4 可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进巨噬细胞自噬,减轻 AS。

然而,自噬在 AS 的发生过程中扮演着双重角色,过度自噬会导致存活相关蛋白的降解,从而促进细胞死亡,称为自噬依赖性细胞死亡^[49]。在 AS 晚期,自噬调节失调可促进斑块的形成和破裂。过度自噬可导致炎症应激和氧化应激的发生,以及自噬蜡样体的形成^[50]。自噬蜡样体能够限制自噬体与溶酶体的结合,从而引起内皮细胞和巨噬细胞死亡,促进血栓形成,最终导致不良心血管事件的发生^[50]。因此,自噬在 AS 中的预防或治疗作用,取决于自噬的激活程度。了解 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 AS 发展中的作用机制及其相关调控网络的整合,将为治疗 AS 提供有效的策略。

4 小 结

近年来,PI3K/Akt/mTOR 信号通路在自噬调节中的作用备受关注。目前,对于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节免疫细胞在疾病中的作用,以及该通路

与 AMPK、MAPK、核因子- κ B (nuclear factor, NF- κ B) 等通路之间的复杂调控关系仍研究不足。未来需要结合新的技术手段进一步开展基础研究,如基因编辑技术、单细胞测序技术等,以便更深入地探究 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬在多种疾病中的作用机制,为相关疾病的治疗提供新的策略和方法。

参考文献

- [1] YAO R Q, REN C, XIA Z F, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 385-401.
- [2] FILOMENI G, DE ZIO D, CECCONI F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3): 377-388.
- [3] XU H, WANG J, AL-NUSAIF M, et al. CCL2 promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer via PI3K/Akt/mTOR and autophagy pathways[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(3): e13560.
- [4] QIAO S, ZHANG W, JIANG Y, et al. Senno-side A induces autophagic death of prostate cancer via inactivation of PI3K/AKT/mTOR axis[J]. *J Mol Histol*, 2023, 54(6): 645-654.
- [5] FRUMAN D A, CHIU H, HOPKINS B D, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [6] VANHAESEBROECK B, PERRY M W D, BROWN J R, et al. PI3K inhibitors are finally coming of age[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(10): 741-769.
- [7] DAZERT E, HALL M N. mTOR signaling in disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23(6): 744-755.
- [8] HUNTER J E, CAMPBELL A E, KERRIDGE S, et al. Up-regulation of the PI3K/AKT and RHO/RAC/PAK signalling pathways in CHK1 inhibitor resistant E μ -Myc lymphoma cells[J]. *Biochem J*, 2022, 479(19): 2131-2151.
- [9] MUKAI T, DI MARTINO E, TSUJI S, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells immunomodulate and restore actin dynamics and phagocytosis of LPS-activated microglia via PI3K/Akt/Rho GTPase pathway[J]. *Cell Death Discov*,

- 2021,7(1):46.
- [10] PARIYAR R,BASTOLA T,LEE D H,et al. Neuroprotective effects of the DPP4 inhibitor vildagliptin in in vivo and in vitro models of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(4):2388.
- [11] WANG S,LIN S,ZHU M,et al. Acupuncture reduces apoptosis of granulosa cells in rats with premature ovarian failure via restoring the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(24):6311.
- [12] RADISAVLJEVIC Z. Lysosome Akt targeting in metastatic cancer [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*,2020,30(2):121-123.
- [13] LIU G Y,SABATINI D M. mTOR at the nexus of nutrition,growth,ageing and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2020,21(4):183-203.
- [14] SAXTON R A,SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*,2017,169(2):361-371.
- [15] KIM S T,KIM S Y,KLEMPNER S J,et al. Rapamycin-insensitive companion of mTOR (RICTOR) amplification defines a subset of advanced gastric cancer and is sensitive to AZD2014-mediated mTORC1/2 inhibition[J]. *Ann Oncol*,2017,28(3):547-554.
- [16] DOSSOU A S,BASU A. The emerging roles of mTORC1 in macromanaging autophagy [J]. *Cancers (Basel)*,2019,11(10):1422.
- [17] MI Y,XIAO C X,DU Q W,et al. Momordin Ic couples apoptosis with autophagy in human hepatoblastoma cancer cells by reactive oxygen species (ROS)-mediated PI3K/Akt and MAPK signaling pathways[J]. *Free Radic Biol Med*,2016,90:230-242.
- [18] ZHU L,ZANG J,LIU B,et al. Oxidative stress-induced RAC autophagy can improve the HUVEC functions by releasing exosomes[J]. *J Cell Physiol*,2020,235(10):7392-7409.
- [19] CHEN S J,BAO L,KEEFER K,et al. Transient receptor potential ion channel TRPM2 promotes AML proliferation and survival through modulation of mitochondrial function, ROS, and autophagy[J]. *Cell Death Dis*,2020,11(4):247.
- [20] ATROOZ F,SALIM S. Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*,2020,119:309-336.
- [21] FURMAN D,CAMPISI J,VERDIN E,et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span[J]. *Nat Med*,2019,25(12):1822-1832.
- [22] YANG H,YU Z,CHEN X,et al. Structural insights into TSC complex assembly and GAP activity on Rheb [J]. *Nat Commun*,2021,12(1):339.
- [23] XU M,SHAO X,KUAI X,et al. Expression analysis and implication of Rab1A in gastrointestinal relevant tumor[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):13384.
- [24] O'REILLY K E,ROJO F,SHE Q B,et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt[J]. *Cancer Res*,2006,66(3):1500-1508.
- [25] JOZWIAK J,JOZWIAK S,GRZELA T,et al. Positive and negative regulation of TSC2 activity and its effects on downstream effectors of the mTOR pathway[J]. *Neuromolecular Med*,2005,7(4):287-296.
- [26] SHIMOBAYASHI M,HALL M N. Making new contacts; the mTOR network in metabolism and signalling crosstalk[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2014,15(3):155-162.
- [27] ANGAROLA B,FERGUSON S M. Coordination of Rheb lysosomal membrane interactions with mTORC1 activation[J]. *F1000Res*,2020,9:F1000.
- [28] 何超,刘楠,张瑞,等. mTOR 信号转导通路抑制剂及其与肿瘤耐药的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*,2023,45(2):274-282.
- [29] 许银丰,汪倩,钱楚莹,等. mTORC1 信号通路调控细胞自噬的研究进展[J]. *中国科学(生命科学)*,2022,52(2):266-272.
- [30] FILIPPAKIS H,BELAID A,SIROKY B,et al. Vps34-mediated macropinocytosis in tuberous sclerosis complex 2-deficient cells supports tumorigenesis[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):14161.
- [31] TEZIL T,CHAMOLI M,NG C P,et al. Lifespan-increasing drug nordihydroguaiaretic acid inhibits p300 and activates autophagy[J]. *NPJ Aging Mech Dis*,2019,5:7.
- [32] JIN J,HE J,LI X,et al. The role of ubiquitination and deubiquitination in PI3K/AKT/mTOR pathway: a potential target for cancer therapy[J]. *Gene*,2023,889:147807.
- [33] ZHANG L Q,SUN L,ZHOU Y Q,et al. Pen-

tacyclic triterpene-amino acid derivatives induced apoptosis and autophagy in tumor cells, affected the JNK and PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Bioorg Med Chem*,2023,94:117478.

[34] WANG Z,ZHOU Y,HU X,et al. RILP suppresses invasion of breast cancer cells by modulating the activity of RalA through interaction with RalGDS[J]. *Cell Death Dis*,2015,6(10):e1923.

[35] KHOBREKAR N V,VALLEE R B. A RILP-regulated pathway coordinating autophagosome biogenesis with transport [J]. *Autophagy*,2020,16(8):1537-1538.

[36] WEI Z,XIA K,ZHENG D,et al. RILP inhibits tumor progression in osteosarcoma via Grb10-mediated inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Mol Med*,2023,29(1):133.

[37] 李舒展,张新伟. MET 基因改变的非小细胞肺癌靶向治疗耐药机制及治疗策略[J]. *中国肺癌杂志*,2023,26(9):684-691.

[38] RUI W,ZHIYIN D,ZHIMING Z,et al. Kaempferol promotes non-small cell lung cancer cell autophagy via restricting Met pathway[J]. *Phyto-medicine*,2023,121:155090.

[39] JO E,PARK S J,CHOI Y S,et al. Kaempferol suppresses transforming growth factor-β1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and migration of A549 lung cancer cells by inhibiting Akt1-mediated phosphorylation of Smad3 at threonine-179 [J]. *Neoplasia*,2015,17(7):525-537.

[40] 朱志明,周绮纯,王娟娟,等. 山柰酚通过 Met/PI3K/Akt/mTOR 通路诱导非小细胞肺癌 NCI-H1650 细胞发生自噬进而影响其增殖[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*,2023,30(12):1-8.

[41] HOU X,WATZLAWIK J O,FIESEL F C,et al. Autophagy in Parkinson’s disease[J]. *J Mol Biol*,2020,432(8):2651-2672.

[42] 赵贝贝,崔晓峰,金远林,等. 芍药甘草汤通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路对帕金森病大鼠多巴胺能神经元自噬的影响[J]. *中成药*,2023,45(9):3058-3062.

[43] LI F,PENG J,LU Y,et al. Blockade of CXCR4 promotes macrophage autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway to alleviate coronary heart disease[J]. *Int J Cardiol*,2023,392:131303.

[44] 邢昱一,刘波,杨阳,等. 基于 PI3K/AKT 通路介导自噬探讨电针颞区治疗血管性痴呆的研究[J]. *辽宁中医药大学学报*,2023,26(1):198-203.

[45] YANG Y,LIN X. Potential relationship between autophagy and ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Genes Dis*,2022,10(6):2285-2295.

[46] JAHRLING J B,LIN A L,DEROSA N,et al. mTOR drives cerebral blood flow and memory deficits in LDLR^{-/-} mice modeling atherosclerosis and vascular cognitive impairment [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,2018,38(1):58-74.

[47] 尹丽梅,袁建,陈楷,等. 解毒活血方调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 ApoE^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠斑块稳定性的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2023,29(12):112-120.

[48] LI F,PENG J,LU Y,et al. Blockade of CXCR4 promotes macrophage autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway to alleviate coronary heart disease[J]. *Int J Cardiol*,2023,392:131303.

[49] DENTON D,KUMAR S. Autophagy-dependent cell death[J]. *Cell Death Differ*,2019,26(4):605-616.

[50] KUMAR S,NANDURI R,BHAGYARAJ E,et al. Vitamin D3-VDR-PTPN6 axis mediated autophagy contributes to the inhibition of macrophage foam cell formation [J]. *Autophagy*,2021,17(9):2273-2289.

(收稿日期:2023-11-08 修回日期:2024-04-10)
(编辑:唐 璞)