

· 综述 ·

## 中医药通过 mTOR 途径调节细胞凋亡与自噬的研究进展

郜然然, 周慧, 吴也可, 贺宇, 吴克明\*  
(成都中医药大学, 成都 610075)

**[摘要]** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其生物学功能主要是参与细胞的增殖、生长及分化,从而调节机体的代谢过程。诸多国内外研究表明,mTOR是细胞凋亡及自噬信号转导通路的交汇点,营养、药物及氧化应激等多种刺激均可通过mTOR介导的信号通路对细胞的凋亡和自噬起到关键性的调控作用。目前,诸多研究已经证明,mTOR信号通路的改变与多种人类疾病的发病机制密切相关,如癌症、代谢紊乱(肥胖和2型糖尿病)、心血管和神经退行性疾病、与年龄有关的疾病和卵泡发育障碍等。近年来,越来越多的医家以该通路为切入点,以细胞凋亡和自噬为研究载体,研究了中医药对细胞凋亡和自噬的调节。其中包括中药单体、中成药、中药复方以及针灸等药物及物理疗法调控凋亡及自噬的实验研究。本文从mTOR信号通路入手,探讨了mTOR与细胞凋亡及自噬的关系,综述了中医药经mTOR途径调节细胞凋亡与自噬的最新进展,为中医药在该领域的深入研究提供了思路与参考。今后,中医药领域仍可以mTOR信号通路为依托,在中医基础理论的指导下对细胞凋亡和自噬的时效关系进行探索,为中医药在机体的作用机制提供新的现代医学的理论支持和作用靶点。

**[关键词]** 中医药; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR); 细胞凋亡; 细胞自噬

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R273;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)04-0218-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190332

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181115.0943.011.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-16 17:29

### Effect of Traditional Chinese Medicine in Regulating Apoptosis and Autophagy Through mTOR Pathway

GAO Ran-ran, ZHOU Hui, WU Ye-ke, HE Yu, WU Ke-ming\*  
(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**[Abstract]** Mammalian target of rapamycin (mTOR) is an evolutionary conservative serine/threonine protein kinase. Its biological function is mainly to participate in cell proliferation, growth and differentiation, so as to regulate the body's metabolic process. Many domestic and foreign studies have shown that mTOR is the junction of apoptosis and autophagy signal transduction pathways. Various stimuli, such as nutrition, drugs and oxidative stress, may play a key regulatory role in cell apoptosis and autophagy through mTOR-mediated signaling pathways. At present, many studies have shown that the change in mTOR signaling pathways is closely related to the pathogenesis of many human diseases, such as cancer, metabolic disorders (obesity and type 2 diabetes), cardiovascular and neurodegenerative disease, age-related diseases and disorders of follicular. In recent years, more and more doctors have studied the regulatory effect of traditional Chinese medicine on apoptosis and autophagy, with the pathways as the starting point and cell apoptosis and autophagy as the research carriers. These studies include experimental studies on the regulation of apoptosis and autophagy by monomers of traditional

**[收稿日期]** 20180601(009)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81873334,81500818)

**[第一作者]** 郜然然,硕士,从事中医药调节生殖内分泌与治疗月经病研究,E-mail:377435416@qq.com

**[通信作者]** \*吴克明,硕士,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药调节生殖内分泌与治疗月经病研究,E-mail:wkmxs@163.com

Chinese medicine (TCM), Chinese patent medicine, compound prescription of TCM, acupuncture and other drugs and physiotherapy. Starting from the mTOR signaling pathways, this paper discusses the relationship between mTOR, apoptosis and autophagy, and reviews the recent progress of TCM in regulating apoptosis and autophagy through mTOR pathways, so as to provide ideas and references for further studies in this field. In the future, TCM doctors can still explore the time-effect relationship between apoptosis and autophagy based on mTOR signaling pathways under the guidance of the basic theory of Chinese medicine, in order to provide theoretical support and targets for the action mechanism of TCM on bodies.

[ **Key words** ] traditional Chinese medicine; mammalian target of rapamycin ( mTOR ); apoptosis; autophagy

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其生物学功能主要是参与细胞的增殖、生长及分化,从而调节机体的代谢过程<sup>[1]</sup>。诸多国内外研究表明,mTOR是细胞凋亡及自噬信号转导通路的交汇点,营养、药物及氧化应激等多种刺激均可通过mTOR介导的信号通路对细胞的凋亡和自噬起到关键性的调控作用<sup>[2]</sup>。近年来,中医药领域以mTOR为切入点,深入研究了中医药经mTOR信号通路对细胞凋亡和自噬的调控,为中医药调节细胞及机体代谢活动提供了佐证和治疗靶点。

本课题组多年来致力于补肾养血活血中药复方的实验研究,取得了一系列的研究进展。本课题组前期系列研究表明,补肾养血活血中药复方新加归肾丸可解除雷公藤多苷的抑制作用,一方面促使磷酸化mTOR(p-mTOR),磷酸化核糖体蛋白S6激酶(p-p70S6K)的活化,下调 gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten (PTEN)基因表达,下传有丝分裂信号,使颗粒细胞周期蛋白D<sub>2</sub>(cyclinD<sub>2</sub>)含量增加,促进细胞周期进程,增殖细胞核抗原(PCNA)在颗粒细胞上的蛋白含量增加,促进颗粒细胞增殖;另一方面,下调凋亡因子半胱天冬酶-3(Caspase-3)蛋白含量,上调抗凋亡因子生存素(survivin)蛋白含量,抑制颗粒细胞过度凋亡,进而促进颗粒细胞雌二醇(E<sub>2</sub>),孕酮(P)的分泌<sup>[3-8]</sup>。此前虽有多篇文献梳理过mTOR信号通路的相关研究,但结合细胞凋亡和自噬的研究梳理仍未见到,本文旨在为该领域的继续研究提供参考。

### 1 mTOR 信号通路与细胞凋亡及自噬的关系

经mTOR转导的信号通路进化相当保守,其涉及包括细胞生长、生存、转录、翻译、运动、衰老、新陈代谢、凋亡和自噬在内的多种细胞过程<sup>[9]</sup>。目前,交汇于mTOR的上游信号通路较明确的有3条:生长因子影响通路,即磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/

蛋白激酶B(Akt)/mTOR信号通路;能量变化影响通路,即腺嘌呤核糖核苷酸依赖的蛋白激酶(AMPK)/mTOR信号通路;某些种类氨基酸(aa)对mTOR的激活通路。在mTOR存在的2种复合物(mTORC1,mTORC2)中,参与细胞的凋亡与自噬的主要为对雷帕霉素敏感的mTORC<sub>1</sub>,而对雷帕霉素不敏感的mTORC<sub>2</sub>则与细胞存活及结构重组有关<sup>[10]</sup>。就PI3K/Akt/mTOR信号通路而言,Akt可激活通路下游的mTOR,同时被mTOR进行反馈调节,Akt在激活mTORC<sub>1</sub>的同时,mTORC<sub>1</sub>下游产物p70核糖体S6激酶1(S6K1)可对Akt进行负反馈调节,激活的mTORC<sub>2</sub>对Akt却发挥着正反馈调节作用<sup>[11]</sup>。鉴于mTOR在多种生理过程中起到的重要作用,它所介导的信号转导通路一旦级联失调,便会产生一系列病理后果。目前,诸多研究已经证明,mTOR信号通路的改变与多种人类疾病的发病机制密切相关,如癌症、代谢紊乱(肥胖和2型糖尿病)、心血管和神经退行性疾病、与年龄有关的疾病和卵泡发育障碍等<sup>[12]</sup>。PI3K/Akt/mTOR通路可作用于下丘脑-垂体-性腺轴(HPG轴),刺激雌激素的分泌,促进卵泡发育<sup>[13]</sup>。当该通路的上游或下游信号受到阻断时,机体即可发生卵泡发育障碍的相关疾病。有研究发现,当真核细胞翻译起因子(eIF4E)过度表达,翻译蛋白质异常增殖时,卵泡可过度耗竭而引发卵巢早衰<sup>[14]</sup>。

**1.1 mTOR 信号通路与细胞凋亡的关系** 细胞凋亡是机体控制细胞过度增殖的一种细胞功能,在mTOR所交汇的3条通路中,以PI3K/Akt/mTOR信号通路研究的发展最为迅速,与凋亡的关系也更为清晰,该通路的激活可抑制细胞凋亡,促进细胞生存。B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),B淋巴细胞瘤-xl(Bcl-xl)相关死亡催化剂(Bad)属于促凋亡因子Bcl-2家族成员之一,可与Bcl-xl形成复合体而加快细胞凋亡,活化的Akt可抑制Bad与Bcl-2或Bcl-xl形成

二聚体,进而抑制 Bad 的促细胞凋亡作用。半胱天冬酶-9(Caspase-9)是细胞凋亡的启动者和效应者,活化的 Akt 可以磷酸化 Caspase-9 而致其失活,抑制其促细胞凋亡作用<sup>[15]</sup>。因此,激活后的 Akt 不仅可通过磷酸化下游的 mTOR 等靶蛋白而抑制细胞凋亡<sup>[16]</sup>,而且可通过抑制蛋白水解酶 Caspase-9 的活性来阻断凋亡级联反应的激活。此外,Akt 可通过磷酸化人体抑癌基因 p53 上的结合蛋白 murine double minute 2 (MDM2)来促进 p53 蛋白降解,进而影响细胞存活<sup>[17]</sup>。NI 等<sup>[18]</sup>实验发现,利用转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 预处理小鼠髓核细胞,可以通过激活血清剥夺的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来降低细胞凋亡的发生率。汪丽萍<sup>[19]</sup>利用 mTOR 的雷帕霉素不敏感组分 (rictor) 基因敲除小鼠模型进行实验,证实了 rictor 在 mTOR/Akt/forkhead box O3 (Foxo3),促凋亡蛋白信号轴调控卵泡凋亡过程中起核心作用,该基因的缺失可引起过度的细胞凋亡和卵泡丢失。

**1.2 mTOR 信号通路与细胞自噬的关系** 细胞自噬是细胞内部分蛋白质或细胞器经包裹后传递到溶酶体进行消化降解从而保持细胞稳态的过程<sup>[20]</sup>,但是细胞自噬一旦被过分激活,可导致细胞自杀性的死亡,是区别于细胞凋亡(I 型程序性细胞死亡)的另外一种细胞程序性死亡形式(又称 II 型程序性细胞死亡)<sup>[21]</sup>。故细胞自噬发生后可能会出现 2 种结果,一是保护细胞,二是启动 II 型细胞死亡程序导致细胞死亡。

在细胞自噬的众多调节通路中,mTOR 信号通路研究最为广泛(图 1),该通路中,雷帕霉素(RAPA)靶点为自噬的关键调节因素之一,mTOR 介导的信号通路与细胞的营养及所处的能量状态密切相关,在营养缺乏、新陈代谢、炎症反应等因素的刺激下,细胞都会处于应激的环境中,细胞自噬也会相应得到调控,而在生长因子存在和营养充足时,mTOR 是主要的抑制信号<sup>[22]</sup>。已有的研究证明,营养充足时,mTORC<sub>1</sub> 直接与自噬相关因子 ULK1 相互作用或使之磷酸化,从而影响 ULK 复合体的形成;而在饥饿条件下,mTORC<sub>1</sub> 受抑制,ULK1 去磷酸化被激活并从胞液转移到自噬前小体中<sup>[23]</sup>。可以说,营养缺乏的环境可以抑制 mTOR 通路从而诱导自噬。此外,生长因子、葡萄糖和氨基酸等信号均可通过 mTOR 信号通路对自噬的发生形成负调控<sup>[24]</sup>。Kim 等<sup>[25]</sup>研究发现,在葡萄糖饥饿条件下,AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 抑制 mTORC<sub>1</sub> 并

解除 ULK1 丝氨酸 757 位点磷酸化,从而引起 ULK1/AMPK 相互作用而诱导自噬。Corradetti 等<sup>[26]</sup>亦证明,细胞处于饥饿或缺氧状态时,腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)水平下降,AMPK 感受 ATP 水平变化或被激活,进而对结节性硬化症复合物 2 (TSC2) 磷酸化,TSC2 在磷酸化后,TSC1/2 被激活,ras homolog enriched in brain (Rheb) 受到抑制,Rheb 可抑制 mTOR 活性,即产生细胞自噬。

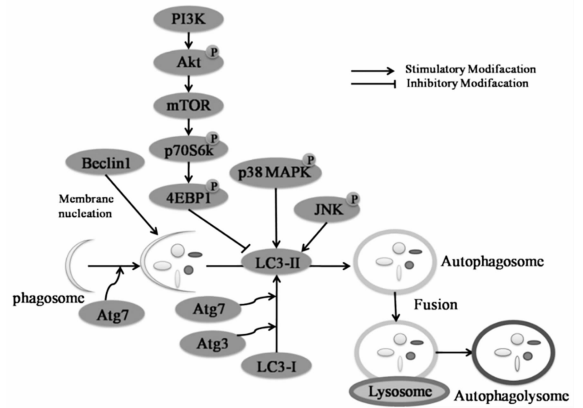


图 1 mTOR 信号通路介导细胞自噬的相关分子机制<sup>[27]</sup>

Fig. 1 Molecular mechanism of cell autophagy mediated by mTOR signaling pathway

## 2 中医药通过 mTOR 途径调节细胞凋亡与自噬

由于 mTOR 信号通路是细胞凋亡及自噬信号转导通路的交汇点,且与细胞的增殖及分化密切相关,近年来,越来越多的医家以该通路为切入点,以细胞凋亡和自噬为研究载体,研究了中医药对细胞凋亡和自噬的调节。其中包括中药单体、中成药、中药复方以及针灸等药物及物理疗法调控凋亡及自噬的实验研究。众多相关研究均为中医药的起效机制及作用靶点提供了现代医学的证据支持。

### 2.1 中药单体、复方和针灸疗法通过 mTOR 途径调节细胞凋亡与自噬

#### 2.1.1 中药单体通过 mTOR 途径调节细胞凋亡与自噬

近年来,诸多医家将目光投向单味中药及中药有效成分对 mTOR 信号通路的调控,力求通过在体及离体实验研究阐明中药调节细胞凋亡及自噬的内在作用机制。

梁楚燕<sup>[28]</sup>采用去势致骨质疏松小鼠模型、D-半乳糖致亚急性衰老小鼠模型、自然衰老小鼠模型及黑腹果蝇模型,以铁皮石斛为研究对象,经系列研究发现,通过调控 mTOR 信号通路及线粒体介导的细胞凋亡可以起到延缓生殖器官衰老的作用,这一机制可能是铁皮石斛对整个机体发挥抗衰老作用的

机制之一。HUANG 等<sup>[29]</sup>研究紫草素(shikonin)对人类子宫内膜癌(EEC)细胞株的影响发现,紫草素可通过调节 miR-106b/PTEN/Akt/mTOR 信号通路,抑制人类 EEC 细胞的增殖并促进细胞凋亡。

徐昌君等<sup>[30]</sup>将 c57bl/6 小鼠分为假手术组、模型组、黄芪甲苷低、中、高剂量组和泼尼松组进行实验,结果发现,黄芪甲苷中、高剂量可明显抑制模型组的肺组织炎症反应,升高自噬相关因子微管相关蛋白 1 轻链 3 II (LC3 II)/LC3 I 和 Beclin1 的表达,降低自噬因子 p62 的积累,同时抑制 PI3K, Akt, mTOR 磷酸化水平,表明黄芪甲苷可通过抑制肺组织炎症反应,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号,增强肺组织细胞自噬活性,阻止上皮间质的转分化过程。宋因等<sup>[31]</sup>实验证明,绞股蓝总甙可下调主动脉粥样斑块中升高的 p-mTOR,可通过调控自噬缓解动脉粥样硬化斑块形成,进而防治动脉粥样硬化。

郑庆委等<sup>[32]</sup>的实验证实,虫草素可明显抑制人舌癌细胞株 TCA-8113 的增殖并促进细胞凋亡,同时通过 AMPK/mTOR 通路诱导细胞自噬。王越等<sup>[33]</sup>研究发现,土槿皮乙酸(PAB)可通过诱导 DNA 损伤反应诱导细胞自噬、而抑制自噬可促进细胞凋亡并增加 PAB 的抑制率。陈明等<sup>[34]</sup>通过实验发现,半枝莲总黄酮具有抑制体内黑色素瘤生长的作用,其机制可能与通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,诱导肿瘤细胞自噬及凋亡有关。

**2.1.2 中药复方(或中成药)通过 mTOR 途径调节细胞凋亡与自噬** 中药复方是指在中医整体观念和辨证论治的指导下,依据中药理论将多味中药进行组合形成的不同中药的混合体。中药复方在临床的应用十分广泛,但是由于不同中药复方内药物种类的不同,复方呈现出有效成分复杂性和药理作用靶点多向性的特点,在很大程度上限制了中药复方研究的发展<sup>[35]</sup>。然而,近年来,中药复方经 mTOR 途径调节细胞凋亡与自噬的研究却呈现持续增长态势,为中药复方的作用靶点提供了实验室的证据支撑。

刘荣福<sup>[36]</sup>的研究发现,补脾中药复方琼玉膏能够上调通路蛋白 p-mTOR,下调凋亡因子 Caspase-3,通过激活 mTOR 信号通路从而起到改善衰老大鼠学习记忆能力的作用。柴小妹<sup>[37]</sup>的研究发现,中药复方消积饮的含药血清可有效抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,增加该通路的下游分子 Bad, Caspase-9 mRNA 的表达,促进 A549 肺癌细胞的凋亡,从而有效抑制 A549 肺癌细胞的生长。房良华

等<sup>[38-39]</sup>的实验表明,抑瘤经典复方透脓散可能通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路中 mTOR 等多个上下游分子的表达、诱导肿瘤细胞凋亡、纠正移植瘤裸鼠的漂移从而发挥抑制裸鼠移植瘤的生长的作用。佟庆<sup>[40]</sup>研究发现,多囊卵巢综合征(PCOS)模型大鼠的卵巢颗粒细胞存在与颗粒细胞减少相关的自噬高发现象,中药复方归术益坤汤可有效调节 PI3K/Akt/mTOR 的活性,提高该通路关键因子的蛋白表达量,从而影响 mTOR 的表达,显著降低细胞自噬的发生,起到有效保护颗粒细胞、维护卵巢功能的作用。

**2.1.3 针灸疗法通过 mTOR 途径调节细胞凋亡与自噬** 除中药复方及复方提取物外,针灸等中医传统物理疗法通过 mTOR 信号通路调节细胞凋亡与自噬的研究也呈逐年增长趋势。袁玉梅等<sup>[41]</sup>的研究证实,穴位埋线可通过 mTOR 信号通路抑制海马神经元异常亢奋的自噬启动及自噬小体形成、恢复自噬溶酶体的清除降解功能和完整自噬流,使大鼠的海马一般病理组织形态及超微结构得到改善,功能和应激损伤得以恢复,从而使大鼠的学习认知记忆能力恢复正常、延缓衰老。王述菊等<sup>[42]</sup>观察艾灸治疗对鱼藤酮诱导的帕金森病模型大鼠黑质 p-mTOR 的影响,结果发现,艾灸足三里、关元、风府穴可以抑制 mTOR 的活性、增强自噬,有效改善模型大鼠的异常行为学表现。

**2.2 中医药通过 mTOR 途径调节细胞凋亡或自噬,**从而实现了多种疾病的治疗 近年来,mTOR 信号通路的研究多与细胞凋亡或细胞自噬相结合,对中医药治疗疾病的现代医学机制作出了实验室阐释。

秦秀德等<sup>[43]</sup>通过实验研究发现,中药复方清脑益智方的含药脑脊液能提高缺氧复氧致皮层神经细胞活力,减少缺氧复氧引起的皮层神经元的凋亡数目,此作用可能与清脑益智方对 PI3K/Akt 信号转导通路的调节有关。任培华等<sup>[44]</sup>运用中成药养心康片治疗结扎冠状动脉后的心梗动物,结果发现,与正常组比较,模型组的凋亡相关因子 Bcl-2, Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)表达增高,心肌细胞凋亡率升高;与模型组比较,养心康组的 Bax 蛋白表达量及心肌细胞凋亡率降低。实验证明了养心康片可通过干预 Akt/AMPK/mTOR 通路,降低心肌细胞 Bcl-2, Bax 的蛋白表达量,减少心肌细胞凋亡,改善心梗后心衰模型的心脏功能。

姜辉等<sup>[45]</sup>运用五味温通除痹胶囊治疗诱发性

关节炎小鼠,结果发现,五味温通除痹胶囊通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进了滑膜细胞自噬活动,从而改善了模型小鼠的诱发性关节炎。YANG 等<sup>[46]</sup>研究发现,生脉注射液可通过 mTOR 信号通路抑制自噬相关因子 Beclin1, LC3,降低脑缺血/再灌注损伤,有显著神经保护作用。孙艳梅等<sup>[47]</sup>利用聚合酶链式反应(PCR)芯片技术进行研究,结果发现,以 mTOR 为中心的不同作用途径基因均发生差异性改变,说明化痰祛痰方可通过调控 mTOR 介导的自噬相关基因使高脂血症大鼠肝脏自噬增强,改善高脂血症大鼠的肝脏脂质损伤。包晓霞等<sup>[48]</sup>研究清热解毒方连花汤丁醇和水提取物对子宫内腺癌细胞系 HEC-1A 及 Ishikawa 作用 12,24 h 后自噬相关因子的影响,结果发现,在 HEC-1A 中,连花汤正丁醇提取物与雷帕霉素作用类似,可能激活 Akt/mTOR 通路抑制细胞自噬;而在 Ishikawa 细胞中连花汤正丁醇组与水提组均通过激活 Akt/mTOR 通路自噬先增加后抑制,与雷帕霉素作用后自噬均增加不同。

**2.3 中医药通过 mTOR 途径对细胞凋亡、自噬和疾病的整体调节** 由于 mTOR 为细胞凋亡与自噬途径的重要交汇点,一些医家将细胞凋亡与自噬结合起来进行研究,力求阐明中医药治疗疾病的内在分子生物学机制。

LI 等<sup>[49]</sup>实验证明,稳心颗粒可增加心肌细胞的 ATP,从而降低细胞的凋亡率,并通过对心肌细胞病理性自噬的调节,有效抑制心脏肥大。石凯峰<sup>[50]</sup>研究表明,补肾活血方可通过激活 p-Akt, p-mTOR 信号蛋白的活性,促进抑凋亡蛋白表达,并抑制凋亡和自噬蛋白的表达,从而改善血管平滑肌细胞的钙化。陈晶等<sup>[51]</sup>实验发现,温阳化饮、益气活血法组方强心胶囊可通过上调慢性心力衰竭大鼠心肌细胞自噬、抑制细胞凋亡,发挥改善心脏功能的作用。袁舒平<sup>[52]</sup>实验证明,脑心通可通过抑制心肌细胞凋亡并促进自噬来增强过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR $\gamma$ )的表达,从而抑制 mTOR 信号通路,进而抑制心肌细胞的肥大,起到治疗心脑血管疾病的作用。

### 3 展望

目前,中医药调节细胞凋亡和自噬的研究正在如火如荼地展开。在 2016 年,日本科学家大隅良典(Yoshinori Ohsumi)更是因其在自噬领域的开创性研究而被授予当年度的诺贝尔生理学或医学奖,自此,人类各系统的细胞自噬机制研究亦进入

“快车道”。值得关注的是,作为细胞凋亡及自噬信号转导通路的交汇点,mTOR 信号通路在中医药领域的研究取得了长足的发展。然而,究竟中医药是如何通过 mTOR 通路平衡细胞凋亡与自噬的关系,从而调节细胞活动,其内在作用机制仍不甚明了。今后,中医药领域仍可以 mTOR 信号通路为依托,在中医基础理论的指导下对细胞凋亡和自噬的时效关系进行探索,为中医药在机体的作用机制提供新的现代医学的理论支持和作用靶点。

### [参考文献]

- [1] Wullschlegel S, Loewith R, Hall M N. TOR signaling in growth and metabolism[J]. Cell, 2006, 124(3): 471-484.
- [2] Glick D, Barth S, Macleod K F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. J Pathol, 2010, 221(1):3-12.
- [3] 蔡竞. 基于 PI3K/Akt 信号通路研究新加归肾丸促卵泡发育的分子机制[D]. 成都:成都中医药大学, 2013.
- [4] 李雅文. 新加归肾丸对雷公藤多苷致卵泡发育障碍模型大鼠卵巢组织 FOXO3a、HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1R 调控机制的研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [5] 廖风娇. 新加归肾丸对雷公藤多苷致卵泡发育障碍大鼠模型 CyclinD<sub>2</sub>、PCNA、Bax、Bcl-2 影响的研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [6] 龙旭. 基于 PI3K/Akt 信号通路研究新加归肾丸调节大鼠卵巢颗粒细胞增殖、凋亡的分子机制[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [7] 陆柳如. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路研究补肾活血法修复雷公藤多苷致卵泡发育障碍的分子机制[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [8] 王蓉. 新加归肾丸对雷公藤多苷致卵泡发育障碍模型大鼠 p-Akt、XIAP、Apaf-1 影响的研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [9] Laplante M, Sabatini D M. mTOR signaling in growth control and disease[J]. Cell, 2012, 149(2):274-293.
- [10] Jung C H, Ro S H, CAO J, et al. mTOR regulation of autophagy[J]. FEBS Lett, 2010, 584(7):1287.
- [11] Dada S, Demanines N, Dormond O. mTORC2 regulates PGE2-mediated endothelial cell survival and migration[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372(4): 875-879.
- [12] Vartanian R, Masri J, Martin J, et al. AP-1 regulates cyclin D1 and c-MYC transcription in an Akt-dependent manner in response to mTOR inhibition: Role of AIP4/Itch-mediated JUNB degradation[J]. Mol Cancer Res,

- 2011, 9(1):115-130.
- [13] 王凡, 肖开转, 林超奇, 等. PI3K 信号通路对哺乳动物 HPG 轴的调控作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2013, 35(7):1068-1072.
- [14] WANG X, QI W, LI Y, et al. Huaier extract induces autophagic cell death by inhibiting the mTOR/S6K pathway in breast cancer cells[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0131771.
- [15] SONG, OUYANG G, BAO S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival[J]. J Cell Mol Med, 2005, 9(1):59-71.
- [16] Ellis L, Ku S Y, Ramakrishnan S, et al. Combinatorial antitumor effect of HDAC and the PI3K-Akt-mTOR pathway inhibition in a Pten deficient model of prostate cancer [J]. Oncotarget, 2013, 4(12):2225-2236.
- [17] Hales E C, Taub J W, Matherly L H. New insights into Notch1 regulation of the PI3K-Akt-mTOR1 signaling axis: targeted therapy of  $\gamma$ -secretase inhibitor resistant T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Cellular Signalling, 2014, 26(1):149-161.
- [18] NI B B, LI B, YANG Y H, et al. The effect of transforming growth factor  $\beta$  21 on the crosstalk between autophagy and apoptosis in the annulus fibrosus cells under serum deprivation[J]. Cytokine, 2014, 70(2):87-96.
- [19] 汪丽萍. Rictor/mTORC2 通路在卵子发生与早发性卵巢功能不全中的作用及其机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2017.
- [20] Bruckova L, Soukup T, Visek B, et al. Proliferative potential and phenotypic analysis of long-term cultivated human granulosa cells initiated by addition of follicular fluid[J]. J Assist Reprod Genet, 2011, 28(10):939-950.
- [21] Levine B, YUAN J. Autophagy in cell death: an innocent convict? [J]. J Clin Invest, 2005, 115(10):2679-2688.
- [22] PENG D J, WANG J, ZHOU J Y, et al. Role of the Akt/mTOR survival pathway in cisplatin resistance in ovarian cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(3):600-605.
- [23] Russell R C, YUAN H X, GUAN K L. Autophagy regulation by nutrient signaling[J]. Cell Res, 2014, 24(1):42-57.
- [24] SUN S Y. Enhancing perifosine's anticancer efficacy by preventing autophagy[J]. Autophagy, 2010, 6(1):184-185.
- [25] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(2):132-141.
- [26] Corradetti M N, Inoki K, Bardeesy N, et al. Regulation of the TSC pathway by LKB1: evidence of a molecular link between tuberous sclerosis complex and Peutz-Jeghers syndrome [J]. Genes Dev, 2004, 18(13):1533-1538.
- [27] ZHAO R, CHEN M, JIANG Z, et al. Platycodin-D induced autophagy in non-small cell lung cancer cells via PI3K/Akt/mTOR and MAPK signaling pathways [J]. J Cancer, 2015, 6(7):623-631.
- [28] 梁楚燕. 基于衰老雌鼠模型探讨铁皮石斛“补肾”功效的科学内涵[D]. 广州:广州中医药大学, 2016.
- [29] HUANG C, HU G. Shikonin suppresses proliferation and induces apoptosis in endometrioid endometrial cancer cells via modulating miR-106b/PTEN/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Bioscience Rep, 2018, 38(2):BSR20171546.
- [30] 徐昌君, 王鹏飞, 刘杨, 等. 黄芩甲苷对特发性肺纤维化自噬活性作用及 PI3K/Akt/mTOR 信号调控的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18):75-82.
- [31] 宋囡, 杨芳, 曹慧敏, 等. 绞股蓝总甙调控 mTOR/ULK1 通路对 ApoE(-/-) 小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(2):127-132.
- [32] 郑庆委, 高淑娴, 吕杰, 等. 虫草素对人舌癌细胞凋亡、自噬的影响及其分子机制[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(4):390-394.
- [33] 王越, 刘春禹, 王增艳, 等. 土槿皮乙酸通过 DNA 损伤反应诱导细胞自噬来抑制凋亡[J]. 吉林中医药, 2017, 37(4):381-384.
- [34] 陈明, 王举涛, 吴珍妮, 等. 半枝莲总黄酮通过 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导肿瘤细胞自噬的体内实验研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7):1358-1364.
- [35] 刘建勋, 任建勋, 林成仁. 中药复方功效的研究与发展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6):971-975.
- [36] 刘荣福. 琼玉膏对衰老大鼠脾脏 PI3K/Akt 信号通路影响的相关研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2016.
- [37] 柴小妹. 消积饮维持治疗晚期肺癌及其对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2011.
- [38] 房良华. 透脓散抗肿瘤作用及其机制的研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2013.
- [39] FANG L H, WANG R P, HU S Y, et al. The effect of tou nong san on transplanted tumor growth in nude mice [J]. Evid-Based Compl Alt Med, 2015, 2015(7):518454.
- [40] 佟庆. 归术益坤汤治疗多囊卵巢综合征的临床与实验研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2011.
- [41] 袁玉梅, 范春, 林琨伟, 等. 穴位埋线对慢性应激复合

- 衰老模型大鼠海马自噬的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(2):401-404, 448.
- [42] 王述菊, 王琪, 马骏, 等. 艾灸治疗后帕金森病大鼠黑质 p-mTOR、p-4EBP1 及  $\alpha$ -syn 表达变化[J]. 山东医药, 2017, 57(43):29-31.
- [43] 秦秀德, 刘玉, 朱金墙, 等. 清脑益智方通过调控 PI3K/Akt 信号通路抗缺氧复氧诱导皮层神经元细胞凋亡的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(12):1482-1486.
- [44] 任培华, 王鹏, 廖东江, 等. 养心康片通过 (Akt/AMPK)-mTOR 通路抑制心梗后心力衰竭模型兔心肌细胞凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16):124-130.
- [45] 姜辉, 刘晓闯, 秦秀娟, 等. 五味温通除痹胶囊促进佐剂性关节炎大鼠滑膜组织细胞自噬活性及机制[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(5):586-590, 596.
- [46] YANG H, LI L, ZHOU K, et al. Shengmai injection attenuates the cerebral ischemia/reperfusion induced autophagy via modulation of the AMPK, mTOR and JNK pathways[J]. Pharm Biol, 2016, 54(10):2288-2297.
- [47] 孙艳梅, 贾连群, 张妮, 等. 化痰祛痰方对高脂血症大鼠肝脏 mTOR 介导自噬相关基因的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(12):3143-3146.
- [48] 包晓霞, 唐瑶, 鲁周南, 等. 清热解毒方莲花汤提取物诱导子宫内膜癌 HEC-1A 及 Ishikawa 细胞自噬的作用及其机制研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(02):150-154.
- [49] LI J, LI Y, ZHANG Y, et al. The inhibitory effect of Wenxin Keli on H9C2 cardiomyocytes hypertrophy induced by angiotensin II through regulating autophagy activity[J]. Oxid Med Cellul Longev, 2017, 2017:1-11.
- [50] 石凯峰. 补肾活血方通过调控凋亡和自噬抑制慢性肾脏病大鼠血管钙化的作用及机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [51] 陈晶, 侯志涛, 梅婷婷, 等. 温阳化饮、益气活血法对慢性心力衰竭大鼠自噬-凋亡机制的影响[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(2):168-170, 183.
- [52] 袁舒平. 脑心通/PPAR $\gamma$  信号通路抑制心肌细胞肥大与损伤[D]. 镇江: 江苏大学, 2017.

[责任编辑 张丰丰]