

· 综述 ·

# PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路在膀胱癌中作用的研究进展

段兰英<sup>1</sup>, 白俊<sup>2</sup>

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西省人民医院肿瘤内科, 陕西 西安 710068

**摘要:** 膀胱癌是常见的泌尿系恶性肿瘤。磷酸酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/AKT/mTOR) 信号通路在肿瘤细胞的增殖、凋亡、代谢、血管生成等生物学过程中发挥重要作用, 与其他信号通路相比, PI3K/AKT/mTOR 信号通路成分复杂。本文就 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在肿瘤发病中的结构组成、传导过程、调控机制、生物学功能以及与膀胱癌发生发展的关系、靶向治疗等方面进行综述。

**关键词:** 磷酸酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路; 信号传导; 膀胱癌

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)11-1569-05

在我国,膀胱癌是泌尿外科常见的恶性肿瘤,具有较高的发病率和死亡率。截至2018年,其发病率在恶性肿瘤中排名第11位<sup>[1]</sup>。膀胱癌的发生是复杂的,涉及多个因素和基因,并由相关癌基因和抑癌基因调控。目前用于治疗膀胱癌的主要方法包括手术、化疗、放疗等,但最终疗效通常都不尽如人意,并且复发率很高,因此寻找新的有效的治疗策略迫在眉睫。近年来人们对磷酸酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phos-phatidylinositol-3-kinase/protein kinase B/Mammalian Target of Rapamycin, PI3K/AKT/mTOR) 通路的研究发现,其在肿瘤的形成过程中表现出频繁的分子改变和活性增强,最终导致膀胱癌、远处浸润转移和治疗的耐药性。PI3K/AKT/mTOR 通路的改变主要包括 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 缺失、结节性硬化症相关基因 (TSC) 1、PIK3CA 和 AKT 激活突变。其中,在晚期膀胱癌中尤以 PTEN 位点的缺失和

PIK3CA 的激活突变常见。因此,这一途径中的分子有望成为药物干预的靶点。截止到目前已经有许多 PI3K 抑制剂在血液系统恶性肿瘤和实体瘤的临床前研究中显示出良好的效果。可以看出,深入研究 PI3K/AKT/mTOR 途径的传导机制以及各种分子之间的相互作用,认识其在膀胱癌形成中的作用,可以为将来膀胱癌的靶向治疗提供更可靠的理论依据<sup>[2]</sup>。

## 1 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路的概述

PI3K/AKT/mTOR 信号传导途径的组成部分包括磷酸肌醇 3 激酶及其下游分子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B<sup>[3]</sup>。该通路受到受体酪氨酸激酶 (RTKs) 和细胞因子受体激活的刺激后使酪氨酸残基磷酸化,为 PI3K 转位到细胞膜提供锚定位点,从而参与各种细胞外基质分子和细胞因子的转导。该通路在正常机体中由正负调节因子调控 (图 1)。

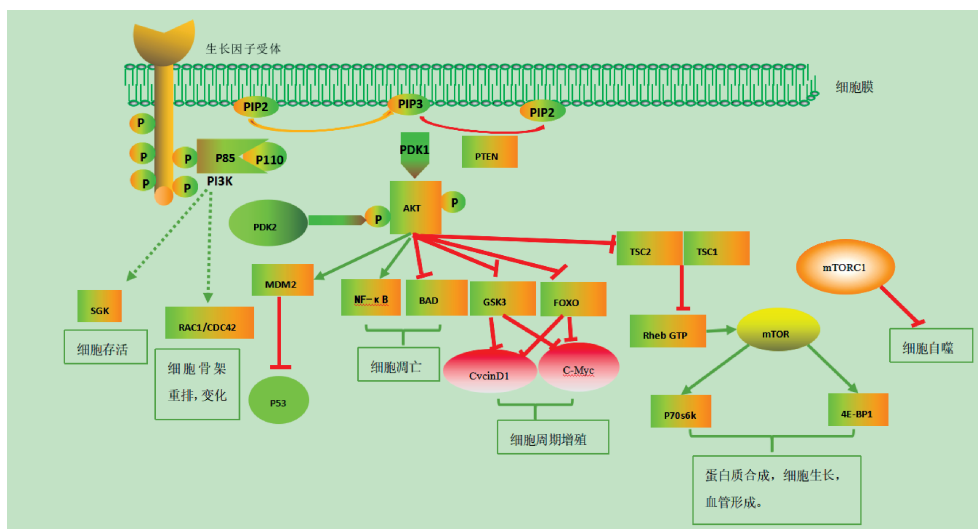


图 1 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.11.031

通信作者: 白俊, E-mail: edgemen@163.com

1.1 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路的正向调节分子 PI3K 是位于细胞内具有双重功能的激酶,被分为 I、II、III 类,其中 I 类 PI3K 可以被细胞表面受体直接激活,并得到了最广泛的研究。I 类 PI3Ks 由三种含有 SH3 和 SH2 结构域的调节亚基 (p85 $\alpha$ 、p85 $\beta$  和 p85 $\gamma$ ) 和四种催化亚基 (p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$  和 p110 $\gamma$ ) 组成的异源二聚体<sup>[2]</sup>。PI3K 的调节亚基直接与细胞膜上激活的酪氨酸受体结合,导致细胞表面受体的酪氨酸磷酸化,激活 p110 催化亚基,使 PIP2 转化为 PIP3。PIP3 作为第二信使具有磷酸化的功能,调控着许多下游信号通路[如大鼠肉瘤癌基因 (Ras) AKT、磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 (PDK) 等]。PI3K 在肿瘤发生中起着重要作用,多个独立研究已经证实了 PI3K 信号通路在肌层侵袭性膀胱癌及转移性膀胱癌中被频繁过度激活,与膀胱癌的进展密切相关。进一步研究发现 PIK3CA (编码 PI3K 的 p110 $\alpha$  亚基) 突变存在于 21%~25% 的 MIBC 中<sup>[4]</sup>,有望成为特异性治疗膀胱癌的靶点。

AKT 是 PI3K 信号通路下游的主要分子,具有调节多种下游效应因子和信号通路的潜力,由 AKT1、AKT2 和 AKT3 三种亚型组成;三个 AKT 亚型具有 85% 的氨基酸序列同源性,具有三个不同的功能域<sup>[5]</sup>。N 端 PH (pleckstrin homology domain) 结构域可以调控蛋白和蛋白脂质间的相互作用。中心激酶催化结构域负责酶活性,且该结构域的苏氨酸磷酸化位点 (Thr308) 磷酸化是 AKT 激活所必需的<sup>[5]</sup>。此外,AKT 的 C 末端调节区中包含的丝氨酸磷酸化位点 (Ser473) 对于 AKT 的完全激活是必需的。因此 AKT 的功能性激活需要 PDK1 的 Thr308 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mTORC2) 的 Ser473 两个不同位点的磷酸化。如前所述,PI3K 调节亚基与细胞膜上相应的受体结合后,催化 PIP3 的形成,PIP3 再将 PDK1 和 AKT 招募到细胞膜上<sup>[6]</sup>。PDK1 在 AKT 激酶催化区的 Thr308 处被磷酸化<sup>[6]</sup>,然后 PDK2 在调控区域的 Ser473 位点磷酸化,进行下游信号传导。最近的研究发现了一系列潜在的 PDK2 激酶,包括整合素连接激酶 (ILK)、DNA 依赖蛋白激酶 (DNA-PK)、mTOR 复合体 2 (mTORC2) 和 AKT。活化的 AKT 通过进一步磷酸化 mTOR、叉头转录因子 (FoxOs)、糖原合酶激酶 (GSK)-3 来调控细胞的生长、增殖、细胞周期<sup>[7]</sup>。

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与感知营养信号、调节细胞增殖<sup>[8]</sup>。当 mTOR 被激活时 mRNA 的翻译效率显著提高,恶性肿瘤生长分化速度突飞猛进。mTOR 包括 mTOR 复合物 (mTORC) 1 和 mTORC2 两种复合物,mTORC1 主要通过磷酸化 Ser473 完全激活 AKT,调节细胞生长和能量代谢,对雷帕霉素敏感<sup>[9]</sup>。而 mTORC2 主要参与细胞骨架重建和细胞存活,对雷帕霉素不敏感<sup>[10]</sup>。TSC1/TSC2 也可调控 mTOR 活性,TSC2 具有 GTP 酶活性,通过抑制小 GTP 酶 Rheb (Ras homologue enriched in brain, Rheb) 以激活 mTORC1。此外,TSC2 还可以通过 AMPK 磷酸化直接激活 mTOR<sup>[11]</sup>。真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (4EBP1) 和核糖体蛋白 S6 激酶  $\beta$  (S6Ks) 属于 mTOR 下游的两条信号通路,参与 mRNA 翻译和蛋白合成。高度磷酸化的 4EBP1 可以释放 eIF4E,促进 eIF4E

与 eIF4E 结合,启动相关 mRNA 的翻译<sup>[12]</sup>。S6Ks 蛋白是 mTOR 通路的另一个下游靶蛋白,由两个细胞基因 S6K1 和 S6K2 编码<sup>[13]</sup>。许多研究表明,S6K1 通过促进 mRNA 的翻译来激活与蛋白质有关合成的核糖体,影响细胞的生长、分化和自噬。自噬是细胞程序性死亡的一种新方法,它在肿瘤发生的早期阶段保护正常细胞并抑制肿瘤的形成<sup>[14]</sup>。已有研究证实针对性地阻断该途径可以促进癌细胞的自噬行为,并且自噬还与 Bca 的化疗耐药性相关<sup>[15]</sup>。

Forkhead 家族是一个相对较新的转录因子家族,包括 17 个亚家族 (命名为 FoxA-FoxQ),其成员具有广泛的生物学功能<sup>[16]</sup>。其中,Forkhead box O (FoxO) 家族在这些成员中研究最全面和深入。FoxO 亚家族成员从细胞质穿梭到细胞核,在细胞增殖、凋亡、自噬、代谢和抗氧化应激中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。FoxO 基因又被进一步分为 FoxO1、FoxO2、FoxO3 和 FoxO4。FoxO1 位于多个信号转导通路的交汇处 (如 MAPK, 也称为 ERK),可抑制自噬并显著增强组蛋白去乙酰化酶抑制剂诱导的细胞死亡,该位点可能成为多种疾病治疗或干预的靶点<sup>[18]</sup>。FOXO3 在包括 BCa 在内的不同类型癌症中的失调已被报道<sup>[19]</sup> 通过上调 FOXO3 的表达可以抑制膀胱癌细胞在体内的增殖。

GSK-3 是 AKT 下游的一个重要分子,由轴抑制蛋白、 $\beta$ -连环蛋白和腺瘤结肠息肉病蛋白组成,也是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白酶<sup>[20]</sup>。GSK-3 有两种亚型:GSK-3 $\alpha$  和 GSK-3 $\beta$ ,它们的催化活性区序列同源性达 97%,并且在细胞和组织中广泛表达,具有相似的生物学特性<sup>[21]</sup>。最近的研究发现 GSK-3 $\beta$  可以磷酸化许多内源性底物,包括许多参与代谢的蛋白和转录因子。可以看出 GSK-3 $\beta$  在细胞存活、肿瘤发生中起着至关重要的作用<sup>[20]</sup>。

1.2 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路的负向调节分子 PTEN 位于人类第 10 号染色体上,通过将 PIP3 转化为 PIP2 来催化与产生 PIP3 相反的反应,抑制细胞繁殖<sup>[22]</sup>。研究发现约 23% 的 BCa 患者存在 PTEN 基因突变或缺失,与膀胱癌的发生和发展有关<sup>[23]</sup>。而正常膀胱癌组织中有较强的 PTEN 表达,说明正常膀胱黏膜上存在被 PTEN 抑制的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,当 PTEN 基因缺失或突变时,PTEN 不能有效拮抗该通路作用,导致该通路功能异常<sup>[24]</sup>。已经证实的 PTEN 在膀胱癌组织中的表达率越低,肿瘤恶化的速度越快,研究者希望通过深入研究找到治疗肿瘤的新靶标。

## 2 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路参与膀胱癌的发生发展

PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路在许多恶性肿瘤中被异常激活,已有许多研究报道其与膀胱癌的关系相当密切,能够抑制细胞凋亡和自噬,调控肿瘤细胞的增殖、血管形成、侵袭和转移,并且还和化疗耐药相关。

2.1 抑制膀胱癌细胞凋亡 AKT 参与调控多个细胞凋亡家族,其具体途径主要包括:(1)磷酸化 BAD 的 Ser-136 位点会使 Bcl-2 或 Bcl-xl 与线粒体膜解离,抑制细胞凋亡;(2)caspase-9 是参与细胞凋亡途径的重要分子,AKT 活化后可

使 caspase-9 Ser196 位点磷酸化失活来抑制凋亡<sup>[25]</sup>; (3) 磷酸化 mTOR 及其下游分子 S6Ks、4EBP1 传导的生存信号, 起到抗凋亡作用<sup>[26]</sup>; (4) GSK-3 失活后会加速糖酵解, 促进 ATP 的生成, 抑制细胞凋亡; (5) 直接上调凋亡抑制蛋白 (IAPs) 的相对表达; (6) 下调 Forkhead 家族分子的活性, 从而逆转 Fas/FasL 途径诱导的细胞凋亡。Oka 等<sup>[27]</sup>发现活化 AKT 可以阻止 T-24 膀胱癌细胞的凋亡, 而 PI3K 抑制剂渥曼青霉素和 LY294002 被用于下调 AKT 的表达以使其失活并导致癌细胞的凋亡。Park 等<sup>[28]</sup>发现染料木素下调了人膀胱癌 T-24 细胞周期蛋白 A 和 B1 的水平, 诱导 caspase-3、caspase-8 和 caspase-9 的激活以及多聚核糖聚合酶的裂解, 促使细胞周期的 G2/M 期阻滞和凋亡。综上所述, 用药物调节 AKT 的活性或者基因方法控制 AKT 的表达来抑制肿瘤活性在未来膀胱癌的治疗中可能是一种新选择。

**2.2 促进膀胱癌细胞增殖** 细胞增殖是肿瘤形成的基础, PI3K/AKT/mTOR 通路通过调控细胞周期来影响细胞生长, 其机制可能有: (1) 活化后的 AKT 提高细胞周期促进因子 (c-myc) 的转录效率, 增加蛋白的表达。(2) AKT 可以抑制 GSK3 $\beta$  激酶活性阻止细胞周期主要蛋白如细胞周期素 D1 (cyclin D1) 的降解, 同时已经活化的 AKT 能够磷酸化 p21CIP1, 阻断细胞增殖核抗原 (PCNA) 与其形成复合物, 而使 PCNA 与聚合酶 D 形成复合物, 加快肿瘤细胞 G1 期向 S 期过渡, 促进肿瘤细胞的无限增殖<sup>[29]</sup>。(3) mTOR 被 AKT 磷酸化激活, 将有丝分裂信号传递给 S6Ks 和 4EBP1, 启动蛋白翻译过程, 加速细胞进入 S 期增殖, 从而促进肿瘤的发生发展<sup>[30]</sup>。miRNAs 积极参与多种生物活性, 如细胞增殖、转移等, miR-137 在膀胱癌细胞中通过抑制 PAQR3 抑癌基因发挥致癌基因的作用<sup>[31]</sup>。Wang 等<sup>[32]</sup>报道了长链非编码 RNA 通过调控该通路促进膀胱癌细胞增殖。Yang 等<sup>[33]</sup>也记录到 miR-149 通过抑制 S100A4 实现增殖。

**2.3 促进膀胱癌血管形成** 活化的 AKT 能够激活内皮型一氧化氮 (NO) 合酶增加, 其产物 NO 可以刺激血管扩张和形成, 增加肿瘤细胞的血供<sup>[34]</sup>; 低氧、胰岛素及生长因子持续活化该通路可以使下游的关键蛋白 mTOR 的 p70s6k1 位点被激活, 诱导低氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 的表达, 调控血管形成基因如血管内皮生长因子 (VEGF) 的转录, 使内皮细胞迁移形成新生血管, 促进肿瘤血管的生成<sup>[35]</sup>; AKT 活化后可促进 NF- $\kappa$ B 信号生成血管; PTEN 负向调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 抑制 AKT 下游信号的传导<sup>[36]</sup>。

**2.4 促进膀胱癌的侵袭和转移** 当激活 mTOR 的下游蛋白 p70s6k1 后, 使得肌动蛋白的细丝被重塑; 同时增加 NF- $\kappa$ B 的转录活性, 癌细胞的运动功能明显增强, 导致肿瘤更易于扩散和转移。AKT 通过上调胰岛素样生长因子受体 (IGF-R) 的表达也会增强癌细胞的侵袭能力<sup>[37]</sup>。调查发现该通路在膀胱癌患者中可上调基质金属蛋白酶 MMP2 mRNA 和蛋白质表达, 导致细胞外基质降解减少, 促进肿瘤细胞的远处转移, 与患者预后密切相关<sup>[38]</sup>。Na 等<sup>[39]</sup>证实 miR-203a 在膀胱癌组织中的表达明显低于正常组织, 过表达 miR-203a 可抑制膀胱

癌细胞的增殖、侵袭、迁移。

### 3 以 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路为靶点的抑制剂

**3.1 PI3K 抑制剂** 第一代包括渥曼青霉素和 LY294002 属于泛抑制剂。LY294002 通过灭活 PKB 导致细胞周期阻滞, 同时增加了化疗药物的敏感性。但由于药代动力学的关系限制了其在临床上的应用。新一代 PI3K 抑制剂 (包括 BKM120、XL147、PX-866、GDC-0941 和 GDC-0032) 已经开发并进入临床试验, 其中具有代表性的药物是 BKM120, 能有效抑制癌细胞增殖并诱导凋亡<sup>[40]</sup>。一项 II 期试验将 BKM120 作为二线治疗 13 例转移性 BLCA 患者, 初步数据显示分别有 6 例出现疾病稳定 (SD), 1 例出现部分缓解 (PR)。1 例 SD 和 PR 患者出现 TSC1 突变, 而 PIK3CA 突变患者出现疾病进展 (PD)<sup>[41]</sup>。

**3.2 AKT 抑制剂** 由于 AKT 是 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路的关键分子, 因此 AKT 抑制剂在靶向治疗癌症方面具有广阔的应用前景。目前研究较为广泛的 AKT 抑制剂包括 Palomid529 (P529) 和 Pirifosine, 两者均可提高肿瘤细胞的放射敏感性, 并诱导更多的凋亡和 DNA 双链断裂 (DSBs), 导致肿瘤细胞生长受阻<sup>[42]</sup>。在两项独立研究中分别使用 ATP 竞争抑制剂 MK-2206 和变构抑制剂 AZ7328 观察对 BLCA 患者的疗效, 结果表明 AKT 抑制仅在具有螺旋结构域激活 PIK3CA 突变的细胞中可诱导细胞凋亡并降低细胞活力, 对 PTEN、TSC1 或 RAS 发生改变的细胞与耐药相关; 该研究还表明 AKT 会抑制细胞自噬作用, 从而阻止细胞死亡, 限制其疗效<sup>[43]</sup>。

**3.3 mTOR 抑制剂** 雷帕霉素是历史上第一个 PI3K 通路抑制剂, 最初被用作免疫抑制剂, 以防止器官移植排斥反应<sup>[44]</sup>。由于阐明了 mTOR 在肿瘤发生和发展中的重要作用, 目前正将其作为肿瘤抑制因子进行研究。雷帕霉素能够抑制 mTOR 下游信号传导以及 G1 期向 S 期的细胞周期转变<sup>[45]</sup>, 目前已被批准用于肾细胞癌、套细胞淋巴瘤和神经内分泌肿瘤的治疗<sup>[46]</sup>。然而在 BLCA 的临床前研究中对细胞活性抑制受限结果并不理想, 其可能的原因是雷帕霉素与 ATP 竞争性 mTOR 抑制剂 (如 Torin 或 PP242) 不同, 只能诱导 S6K1 的去磷酸化, 而不能诱导 4E-BP1 的去磷酸化, 因此其下游靶点没有失活。为了有效地降低细胞生长和活性, 这两种因子的失活是必需的<sup>[47]</sup>。此外, 雷帕霉素会导致 S6K1-IRS1-PI3K 介导的 AKT 反馈磷酸化, 从而严重影响其抗肿瘤效果<sup>[48]</sup>。雷帕霉素还具有血脂异常、肺毒性和肾毒性等副作用, 需全面评估并筛选相对适用的患者。

**3.4 双 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂** mTOR 是 PI3K 相关激酶家族的成员, 与多种 PI3K 亚型具有结构相似性, 这些分子间的干扰和反馈极大的限制了 mTOR、AKT 和 PI3K 抑制剂的治疗效果。一方面, 雷帕霉素可抑制 mTORC1 活性, 但触发 S6K1-IRS1-PI3K 介导的 AKT 反馈再磷酸化增强 AKT 激活。另一方面, 即使抑制了 PI3K 和 AKT 的活性, mTOR 在癌细胞中仍然被激活<sup>[39]</sup>。由此双 PI3K/mTOR 抑制剂如 BEZ235 和 GDC-0980 应运而生, 为癌症治疗带来了希望。BEZ235 使转移性膀胱癌细胞 G1 期阻滞, S 期分数降低, 并促进自噬, 具有

较强的抗肿瘤活性。BEZ235 作为二线治疗 20 例局部晚期或转移性膀胱癌患者的结果表明,双 PI3K/mTOR 抑制剂对转移性膀胱癌的临床疗效有限,并伴有毒性,分别只在 2 例和 1 例患者中观察到 SD 和 PR,90% 的患者经历了不良反应,50% 的患者报告了 3/4 级不良反应<sup>[49]</sup>。因此,未来应开发更有效、毒性更小、更耐受的新型 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂,或使用合理设计的联合疗法以增强治疗效果。

#### 4 展望

PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路的作用及其调节机制复杂,尽管该信号通路在膀胱癌的发生和发展中发挥着重要的作用,但其靶向治疗的临床试验成功有限,因此,有必要批判性地评估该通路的靶向治疗潜力。如何有效提高该通路对肿瘤的治疗效果还需要更加深入的研究,做到:(1) 深入挖掘 PI3K/AKT/mTOR 通路在膀胱癌中的相关特异性;(2) 明确 PI3K/AKT/mTOR 通路与其他信号通路(如 MAPK 或 JAK-STAT 通路)的复杂的交叉抑制和反馈调控;(3) 针对 PI3K/AKT/mTOR 通路和其他治疗有效联合的选择和依据;(4) 此途径参与耐药的具体机制及应对策略。相信随着对 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路在膀胱癌研究的进步,上述问题定能得到解决,对未来膀胱癌治疗具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al. NCCN guidelines insights: bladder cancer, Version 5.2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(9): 1041-1053.
- [2] Yudushkin I. Getting the Akt together: guiding intracellular Akt activity by PI3K [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2): 67.
- [3] Bilanges B, Posor Y, Vanhaesebroeck B. PI3K isoforms in cell signaling and vesicle trafficking [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(9): 515-534.
- [4] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma [J]. *Nature*, 2014, 507(7492): 315-322.
- [5] Szymonowicz K, Szymonowicz K, Oeck S, et al. New insights into protein kinase B/Akt signaling: role of localized Akt activation and compartment-specific target proteins for the cellular radiation response [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(3): 78.
- [6] Simioni C, Martelli AM, Zauli G, et al. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mechanistic target of rapamycin signaling pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukemia: an update [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6440-6454.
- [7] Risso G, Blaustein M, Pozzi B, et al. Akt/PKB: one kinase, many modifications [J]. *Biochem J*, 2015, 468(2): 203-214.
- [8] Wei, Luo, Chen. Roles of mTOR signaling in tissue regeneration [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1075.
- [9] Khan MA, Jain VK, Rizwanullah M, et al. PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors in triple-negative breast cancer: a review on drug discovery and future challenges [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(11): 2181-2191.
- [10] Murugan AK. mTOR: role in cancer, metastasis and drug resistance [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 92-111.
- [11] Jhanwar-Uniyal M, Wainwright JV, Mohan AL, et al. Diverse signaling mechanisms of mTOR complexes: mTORC1 and mTORC2 in forming a formidable relationship [J]. *Adv Biol Regul*, 2019, 72: 51-62.
- [12] Mahoney RE, Azpurua J, Eaton BA. Insulin signaling controls neurotransmission via the 4eBP-dependent modification of the exocytotic machinery [J]. *Elife*, 2016, 5: e16807.
- [13] Yaguchi M, Ikeya S, Kozaki A. The activation mechanism of plant S6 kinase (S6K), a substrate of TOR kinase, is different from that of mammalian S6K [J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(4): 776-787.
- [14] Maiti P, Peruzzaro S, Kolli N, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-10 induces autophagy response and promotes neuroprotection in a rat model of TBI [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5211-5224.
- [15] Datta K, Suman S, Fornace AJ. Radiation persistently promoted oxidative stress, activated mTOR via PI3K/Akt, and downregulated autophagy pathway in mouse intestine [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 57: 167-176.
- [16] Tia N, Singh AK, Pandey P, et al. Role of Forkhead Box O (FOXO) transcription factor in aging and diseases [J]. *Gene*, 2018, 648: 97-105.
- [17] Ma Z, Xin Z, Hu W, et al. Forkhead box O proteins: crucial regulators of cancer EMT [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 50: 21-31.
- [18] Wang J, Shen L, Hong H, et al. Atrasentan alleviates high glucose-induced podocyte injury by the microRNA-21/forkhead box O1 axis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 142-150.
- [19] Liu Y, Ao X, Ding W, et al. Critical role of FOXO3a in carcinogenesis [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 104.
- [20] Arioka M, Takahashi-Yanaga F. Glycogen synthase kinase-3 inhibitor as a multi-targeting anti-rheumatoid drug [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 207-213.
- [21] Liu X, Klein PS. Glycogen synthase kinase-3 and alternative splicing [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2018, 9(6): e1501.
- [22] Luongo F, Colonna F, Calapà F, et al. PTEN tumor-suppressor: the dam of stemness in cancer [J]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1076.
- [23] Egawa H, Jingushi K, Hirono T, et al. The miR-130 family promotes cell migration and invasion in bladder cancer through FAK and Akt phosphorylation by regulating PTEN [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20574.
- [24] Wang L, Yao J, Sun H, et al. MicroRNA-101 suppresses progression of lung cancer through the PTEN/AKT signaling pathway by targeting DNA methyltransferase 3A [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1): 329-338.
- [25] Kumar D, Haldar S, Gorain M, et al. Epoxyazadiradione suppresses breast tumor growth through mitochondrial depolarization and caspase-dependent apoptosis by targeting PI3K/Akt pathway [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 52.
- [26] Zhou X, Tan M, Stone Hawthorne V, et al. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin/4E-BP<sub>1</sub> pathway by ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(20): 6779-6788.
- [27] Oka N, Tanimoto S, Taue R, et al. Role of phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in bladder cancer cell apoptosis induced by tumor

- necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand [J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(10):1093-1098.
- [28] Park C, Cha HJ, Lee H, et al. Induction of G2/M cell cycle arrest and apoptosis by genistein in human bladder cancer T24 cells through inhibition of the ROS-dependent PI<sub>3</sub>k/Akt signal transduction pathway [J]. *Antioxidants*, 2019, 8(9):327.
- [29] Yang J, Qin G, Luo M, et al. Reciprocal positive regulation between Cx26 and PI3K/Akt pathway confers acquired gefitinib resistance in NSCLC cells via GJC-independent induction of EMT [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6:e1829.
- [30] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 168(6):960-976.
- [31] Xiu Y, Liu Z, Xia S, et al. MicroRNA-137 upregulation increases bladder cancer cell proliferation and invasion by targeting PAQR3 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109734.
- [32] Wang JT, Ma WM, Liu YD. Long non-coding RNA HULC promotes bladder cancer cells proliferation but inhibits apoptosis via regulation of ZIC<sub>2</sub> and PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(4):425-434.
- [33] Yang D, Du G, Xu A, et al. Expression of miR-149-3p inhibits proliferation, migration, and invasion of bladder cancer by targeting S100A4 [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(11):2209-2219.
- [34] Chang CZ, Wu SC, Chang CM, et al. Arctigenin, a potent ingredient of *Arctium lappa* L., induces endothelial nitric oxide synthase and attenuates subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm through PI3K/Akt pathway in a rat model [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:490209.
- [35] Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer [J]. *Front Oncol*, 2014, 4:64.
- [36] Zhou Y, Li S, Li J, et al. Effect of microRNA-135a on cell proliferation, migration, invasion, apoptosis and tumor angiogenesis through the IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4):1431-1446.
- [37] 史善伟, 许宝山. mTORC1/2 信号通路在肿瘤治疗中的应用 [J]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2018, 12(6):383-388.
- [38] 徐海波, 熊异平, 余恒勇. 膀胱癌组织中 MMP-2、MMP-9、Survivin、Livin 和 VEGF 表达的临床意义分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(1):51-54.
- [39] Na XY, Shang XS, Zhao Y, et al. MiR-203a functions as a tumor suppressor in bladder cancer by targeting SIX4 [J]. *Neoplasma*, 2019, 66(2):211-221.
- [40] Bavelloni A, Focaccia E, Piazzini M, et al. Therapeutic potential of nvp-bkm120 in human osteosarcomas cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7):10907-10917.
- [41] Iyer G, Tully CM, Garcia-Grossman IR, et al. Phase 2 study of the Pan-isoform PI<sub>3</sub> kinase inhibitor BKM120 in metastatic urothelial carcinoma patients [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(7 suppl):324.
- [42] Weinberg MA. RES-529: a PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitor that dissociates the mTORC1 and mTORC2 complexes [J]. *Anti Cancer Drugs*, 2016, 27(6):475-487.
- [43] Sathe A, Guerth F, Cronauer MV, et al. Mutant PIK3CA controls DUSP<sub>1</sub>-dependent ERK 1/2 activity to confer response to AKT target therapy [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(11):2103-2113.
- [44] Peng K, Fan X, Li Q, et al. IRF-1 mediates the suppressive effects of mTOR inhibition on arterial endothelium [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 140:30-41.
- [45] Méndez-Gómez M, Castro-Mercado E, Peña-Urbe CA, et al. TARGET OF RAPAMYCIN signaling plays a role in *Arabidopsis* growth promotion by *Azospirillum brasilense* Sp245 [J]. *Plant Sci*, 2020, 293:110416.
- [46] Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(2):140-156.
- [47] Nawroth R, Stellwagen F, Schulz WA, et al. S6K1 and 4E-BP<sub>1</sub> are independent regulated and control cellular growth in bladder cancer [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27509.
- [48] Efeyan A, Sabatini DM. mTOR and cancer: many loops in one pathway [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2):169-176.
- [49] Seront E, Rottey S, Filleul B, et al. Phase II study of dual phosphoinositol-3-kinase (PI3K) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor BEZ235 in patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma [J]. *BJU Int*, 2016, 118(3):408-415.

收稿日期:2021-03-31 修回日期:2021-06-08 编辑:石嘉莹