

• 综 述 •

磷脂酸肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路在肺部疾病中的作用研究进展*

许洋洋¹综述,王文丽^{2△}审校

(1. 辽宁中医药大学第一临床学院,辽宁 沈阳 110032;2. 辽宁中医药大学附属医院儿科,辽宁 沈阳 110032)

[摘要] 磷脂酸肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路是细胞内与增殖、分化和凋亡相关的信号通路,是机体自我保护的重要通路。PI3K 被激活后会使其下游分子 Akt 磷酸化,进而抑制细胞凋亡、调控细胞生存及增殖。PI3K/Akt 信号通路在众多肺系疾病,如急性肺损伤、肺炎、哮喘、肺纤维化、肺癌等的发展进程中起着重要作用。该文对 PI3K/Akt 信号通路在肺系疾病进展中的作用机制进行了综述。

[关键词] PI3K/Akt 通路; 肺系疾病; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.022 **中图法分类号:**R-1

文章编号:1009-5519(2023)06-1002-04 **文献标识码:**A

Research progress on the role of phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B signaling pathway in lung disease*

XU Yangyang¹, WANG Wenli^{2△}

(1. The First Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning, Shenyang 110032, China; 2. Department of Paediatrics, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning, Shenyang 110032, China)

[Abstract] The phosphatidylinositol-3-kinase(PI3K)/protein kinase B(Akt) signaling pathway is an intracellular signal pathway related to proliferation, differentiation and apoptosis, and an important pathway for the body's self-protection. When PI3K is activated, it will phosphorylate its downstream molecule Akt, and then inhibit cell apoptosis, regulate cell survival and proliferation. PI3K/Akt signaling pathway plays an important role in the development of many lung diseases, such as acute lung injury, pneumonia, asthma, pulmonary fibrosis, lung cancer, etc. The article reviews the mechanism of PI3K/Akt signaling pathway in the progression of pulmonary diseases.

[Key words] Phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B signaling pathway; Pulmonary diseases; Review

磷脂酸肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路是细胞内与增殖、分化和凋亡相关的信号通路,其中 PI3K 是磷脂激酶家族中的一员,其活化产物 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇能作为第二信使与 Akt 蛋白的 PH 结构域作用,激活 Akt 蛋白并转移到胞质中或胞核内,进而激活相关因子,从而参与蛋白合成、细胞生长、增殖、存活、凋亡等^[1-4]。PI3K/Akt 信号通路活化后,血管内皮生长因子(VEGF)等相关因子被激活,气道平滑肌(ASM)增殖明显,进而使管腔变狭窄,参与气道重塑这一过程。此外,PI3K/Akt 信号通路还参与了淋巴细胞、嗜酸性粒细胞(EOS)等炎症细胞的调控,介导炎症反应^[5-7]。刘红红等^[8]研究指出,PI3K/Akt 信号通路处于活化状态时,EOS 与气道炎

症(血清免疫球蛋白 E、呼出气一氧化氮)呈正相关。而且,Th1/Th2 细胞因子平衡受活化后 Akt 蛋白影响,进而影响肺系疾病慢性炎症过程^[9]。杨金华等^[10]研究指出,Akt 表达量与管壁厚度的改变程度呈正相关。本文就 PI3K/Akt 信号通路在相关肺部疾病中的作用研究进展进行了综述。

1 急性肺损伤

急性肺损伤为肺部病理性损伤,是急性呼吸衰竭最常见的病因^[11]。在发病过程中,毛细血管内皮和肺泡上皮屏障受损,肺泡内渗出大量蛋白和液体并释放大量炎症因子。研究显示,激活 PI3K/Akt 信号通路后,上皮钠离子通道表达上调,肺水肿液含量降低,支气管肺泡灌洗液中蛋白渗出减少,从而能清除过多的

* 基金项目:辽宁省教育厅科学技术研究一般项目(L201904)。

△ 通信作者,E-mail:wenzi464212021@163.com。

蛋白水肿液^[12-13]。PI3K/Akt 信号通路激活后, p-Akt 表达增加, B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(BAX) 蛋白表达及肺泡 II 型上皮细胞凋亡率显著下降, 毛细血管内皮和肺上皮屏障修复进程加快, 从而起到肺保护作用^[14-16]。

PI3K/Akt 信号通路参与了急性肺损伤诱导的炎症反应和氧化应激的调控。杨莉等^[17]研究利用脂多糖建立急性肺损伤模型, 以桑黄素进行干预, 结果显示, 阻碍 PI3K/Akt/核因子- κ B(NF- κ B) 信号通路, 可降低白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子、血管细胞黏附分子 1 等相关因子水平, 上调 VEGF 水平, 从而抑制肺组织中炎症反应的发生。

2 肺 炎

尹香琳等^[18]探讨 1-磷酸鞘氨醇受体 2 对病毒性肺炎的作用机制时指出, 内皮型一氧化氮(NO)合酶作为 PI3K/Akt 信号通路下游分子, 是调控内源性 NO 产生的关键酶, NO 的生成被抑制, 则血管通透性和炎症因子的释放受限, 从而抑制病情的发生发展。此外, 刘双等^[19]以流感病毒 FM1 株造模幼龄大鼠肺炎, 并以清肺通络膏贴敷于大鼠背部肺脏投影区进行治疗; 蒋渝等^[20]分析了 miR-149-5p 过表达对重症肺炎大鼠肺组织 PI3K/Akt/mTOR 通路的影响。这 2 项研究均证实了通过调控 PI3K/Akt 信号通路可调控 Bax、VERGF、控脑源性神经营养因子 mRNA 的表达量及 NF- κ B 表达, 进而减少机体各种细胞因子和炎症因子的合成与释放, 抑制细胞凋亡, 减轻肺组织功能和结构损伤。

3 哮 喘

PI3K/Akt 信号通路能刺激 ASM 细胞增殖并调控其生长周期, 且与气道炎症与气道重构关系密切^[21-22]。李鑫等^[23]研究证实, 哮喘组小鼠 p-Akt 表达水平显著高于对照组。车楠等^[24]以桦褐孔菌多糖干预哮喘模型小鼠时发现, PI3K/Akt 信号通路的重要因子 p-PI3K、p-Akt 和基质金属蛋白酶的表达在哮喘气道重构模型中显著增加。有相关研究显示, BRP-39/YKL40 依赖于 PI3K/Akt/蛋白激酶 A 信号途径刺激 ASM 细胞的增殖和迁移, 且在 Th2 诱导的细胞因子调控、炎症反应和组织结构重塑等方面都有重要作用^[25-27]。

4 肺纤维化

肺纤维化为一种肺间质性疾病, 由肺泡损伤、成纤维细胞增殖、肺泡细胞外基质破坏及过度沉积等多种原因导致, 可导致患者肺功能通气障碍、呼吸衰竭等症状^[28-29]。作为信号传导酶, PI3K 的 4 种特异性底物中的 I 型能参与 Akt 的激活, 进而参与细胞增殖、分化, 并通过激活缺氧诱导因子 1 α 、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等参与肺纤维化。有研究认为,

结缔组织生长因子诱导的成纤维细胞-肌成纤维细胞转分化中有 PI3K/Akt 通路的激活, 且 PI3K 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶均可调节 Akt 活性, 其特异性抑制剂均可阻断 Akt 的磷酸化^[30-31]。相关研究证实, PI3K/Akt/mTOR 通路能调控细胞内 Ca²⁺ 水平, 成纤维细胞内 Ca²⁺ 水平与 PI3K、Akt、mTOR mRNA 表达呈正相关^[32-33]。有研究显示, 通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路的表达, 能激活肺细胞自噬, 进而缓解肺纤维化进程^[34]。

5 肺 癌

在恶性肿瘤细胞中, PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路的活性增强。PI3K 家族作为一类重要激酶, 是原癌基因的重要组成部分, 核心靶点 Akt 的磷酸化或去磷酸化后能影响肿瘤细胞周期, 进而调控下游凋亡蛋白表达^[35-37]。陈超等^[38]通过皮下注射方式构建肺癌荷瘤裸鼠模型, 以 miR-15b 调节, 结果显示, 间质表皮转化因子/PI3K/Akt 通路上调是肺癌发生和进展的重要机制, 并且 PI3K/Akt 通路与凝血功能有关。另有研究证实, 抑制通路活性, 可抑制肺腺癌 A549 细胞增殖、迁移及侵袭。高尔基体膜蛋白 GP73、蛋白激酶 CK2 均可通过 PI3K/Akt 信号通路调控肺腺癌 A549 细胞侵袭、转移^[39-40]。公小迪等^[41]通过研究表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)AG1478 对非小细胞肺癌细胞(NSCLC)中叉头转录因子 O3a(FOXO3a)表达的影响时发现, PI3K/Akt 信号通路被 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂抑制后, 活化的 FOXO3a 的表达呈时间依赖性上调, 并促进其由胞浆向胞核的转位。这一过程可能发挥 EGFR-TKI 的靶向治疗效应, 为肺癌靶向药物的研究提供理论依据。

6 其 他

PI3K/Akt 信号通路在慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管发育不良(BPD)、急性肺栓塞(APE)等疾病的发展进程中也起着重要作用。陈忠仁等^[42]研究指出, 抑制 COPD 模型大鼠体内 PI3K 的表达能有效抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3、IL-18 的活化, 进而减轻 COPD 气道炎症及肺外炎症。岳嗣凤等^[43]给受孕的 SD 大鼠的孕囊内注射脂多糖致宫内炎性暴露, 结果显示, 重组人促红细胞生成素能改善肺细胞凋亡情况, 其对新型 BPD 起一定的保护作用, 这一机制与 PI3K/Akt 信号转导通路有关。王灵聪等^[44]研究指出, 姜黄素能降低 APE 大鼠肺组织 PI3K、Akt 及血清脑钠肽、肌钙蛋白和 D-二聚体水平。

7 小 结

PI3K/Akt 信号通路是机体自我保护的重要通路, 其中 PI3K 被激活后会使其下游分子 Akt 磷酸化,

进而抑制细胞凋亡、调控细胞生存及增殖^[45]。近年来,关于 PI3K/Akt 信号通路在肺部疾病进展中的作用关注度逐年升高,但相关研究通路繁多、复杂,无法明确揭示众多通路之间的关系及各通路作用绝对性和唯一性,且上游因子激活、下游因子调控参与信号通路证据不完整。相关信号通路的研究虽取得了一定成果,展示了肺部疾病与信号通路的联系及调控关系,但仍有相关问题有待研究。

参考文献

- [1] 范文斌,赵建宁,包倪荣. 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路对 MC3T3-E1 细胞增殖和周期调控的研究[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(4):347-351.
- [2] ZHAN Y, LIU R, WANG W. Total saponins isolated from radix et rhizoma leonticis suppresses tumor cells growth by regulation of pI3K/Akt/mTOR and p38 MAPK pathways[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 10(41):39-44.
- [3] FRUMAN D A, ROMMEL C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(2):140-156.
- [4] 李鑫,刘圆圆,张才擎. IL-27 通过 PI3K/Akt 通路对哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6):798-803.
- [5] YANG N, ZHANG H, CAI X, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits inflammation and epithelial-mesenchymal transition through the PI3K/Akt pathway via upregulation of PTEN in asthma[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2):818-828.
- [6] 杨丹,孙银凤,白敏,等. 基于 PI3K/AKT 信号通路的大黄牡丹汤对急性胰腺炎大鼠肺组织细胞凋亡及炎症反应的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(7):73-79.
- [7] 李燕梅,郝金平,郭永林,等. 克洛己新干混悬剂通过 PI3K/AKT 信号通路改善铜绿假单胞菌诱发的小鼠急性肺炎[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(20):4497-4501.
- [8] 刘红红,邢宁宁,师丽敏,等. 支气管哮喘患者气道炎症与 EOS 的 PI3K/Akt 信号通路活化程度的关系研究[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(8):881-885.
- [9] 徐慧,戴元荣,夏晓东,等. 哮喘大鼠肺组织 Akt 蛋白表达上调对 IL-4, IL-12 和 IL-13 的影响[J]. 温州医学院学报, 2009, 39(5):433-436.
- [10] 杨金华,赵叶,李双,等. 针刺对支气管哮喘大鼠肺组织 AKT 蛋白表达的调控[J]. 中国针灸, 2017, 37(4):406-410.
- [11] CHEN T, GUO Q Q, WANG H M, et al. Effects of esculetin on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury via regulation of rhoA/rho kinase/nf-kB pathways in vivo and in vitro[J]. Free Radic Res, 2015, 49(12):1459-1468.
- [12] 赵彦瑞,刘洋,王东,等. PI3K/Akt 和 JAK2/STAT3 信号转导通路在 SO₂ 抗大鼠肢体缺血再灌注致急性肺损伤中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(11):2076-2082.
- [13] 邓旺,王导新,邓嘉,等. PI3K/Akt 信号通路上调急性肺损伤大鼠肺泡上皮钠通道表达[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(9):1004-1008.
- [14] 葛东建,刘功俭. PTEN 抑制剂对大鼠内毒素性急性肺损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(9):1199-1203.
- [15] 王曾庚,杨春丽,聂祥碧,等. 丙泊酚对急性肺损伤大鼠肺泡 II 型上皮细胞凋亡及 PI3K/Akt 通路的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2014, 54(11):4-7.
- [16] 高聪,林大勇,刘兵,等. 瑞芬太尼缓解氧化应激对内毒素诱导的 SD 大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3):335-339.
- [17] 杨莉,郑建臣,王玉华,等. 桑黄素对脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠的保护作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(20):2438-2445.
- [18] 尹香琳,张婧瑶,刘卫东,等. 1-磷酸鞘氨醇受体 2 介导 PI3K/AKT/eNOS 通路抑制甲型流感病毒诱导的病毒性肺炎[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(11):2062-2067.
- [19] 刘双,王雪峰,郝欧美. 清肺通络膏对 IV 性肺炎大鼠肺组织 PI3K/AKT/NF-KBP65 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9):2289-2291.
- [20] 蒋渝,张亮宇,黄薇. miR-149-5p 过表达对重症肺炎大鼠肺组织 PI3K/Akt/mTOR 通路的影响研究[J]. 河北医药, 2022, 44(2):180-183.
- [21] 李飞. FIZZ1 通过 PI3K/Akt 信号途径促进哮喘气道重塑[D]. 济南:山东大学, 2015.
- [22] 黄青华,黄兰芳,李梦泽,等. microRNA-19a 相关信号通路在大鼠哮喘模型中的表达变化[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(3):238-240.
- [23] 李鑫,刘圆圆,张才擎. IL-27 通过 PI3K/Akt 通路对哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6):798-803.

- [24] 车楠, 李莉, 李良昌, 等. 桦褐孔菌多糖通过 PI3K/Akt/NF- κ B/MMP-9 抑制哮喘小鼠气道重构[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(11): 1654-1657.
- [25] CHUPP G L, LEE C G, JARJOUR N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma[J]. N Engl J Med, 2007, 357(20): 2016-2027.
- [26] BARA I, OZIER A, GIRODET P O, et al. Role of YKL-40 in bronchial smooth muscle remodeling in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(7): 715-722.
- [27] LEE C G, DELA CRUZ C S, HERZOG E, et al. YKL-40, a chitinase-like protein at the intersection of inflammation and remodeling[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(7): 692-693.
- [28] LIU T, XU L, WANG C, et al. Alleviation of hepatic fibrosis and autophagy via inhibition of Ltrns Lorming growth Lactor-# 1/Smads pathway through shikonin[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(1): 263-268.
- [29] ABHILASH K, VIKRAMPAL B. Nephrogenic systemic fibrosis[J]. Med Monatsschr Pharm, 2017, 5(7): 1184-1185.
- [30] 徐炜烽, 廉姜芳, 黄晓燕, 等. CTGF 诱导的人胚肺成纤维细胞转分化中 PI3K/Akt 与 p38MAPK 磷酸化的关系[J]. 现代实用医学, 2012, 24(3): 267-271.
- [31] 刘玲. PI3K/Akt 信号通路与肺纤维化[J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(6): 80-84.
- [32] 董洪亮, 刘乃国, 苗双, 等. 1, 25-(OH) $_2$ D $_3$ 对大鼠特发性肺纤维化的影响及机制[J]. 山东医药, 2016, 56(28): 19-22.
- [33] 董洪亮, 刘乃国, 苗双, 等. 1, 25-(OH) $_2$ D $_3$ 对肺纤维化大鼠肺泡 II 型上皮细胞中 Ca $^{2+}$ 浓度和 PI3K/AKT/mTOR 通路的影响[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(10): 1040-1045.
- [34] GUI X, SUN L, GU L, et al. Leptin promotes pulmonary fibrosis development by inhibiting autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(3): 660-666.
- [35] 刘单, 洪羽, 胡智, 等. L-精氨酸抑制人肺腺癌 A549 细胞增殖及对 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(9): 585-589.
- [36] 付民, 尹星, 常欢, 等. miR-186 通过 Shp2 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对肺腺癌细胞的抑制作用[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(3): 349-354.
- [37] 贾风波, 胡建龙, 陈丹丹, 等. 澳洲茄碱通过下调 PI3K/AKT 信号通路抑制肺腺癌 A549 细胞增殖[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(S1): S51-55.
- [38] 陈超, 常娜, 赵萌, 等. microRNA-15b 通过调节 MET-PI3K-Akt 通路对肺癌模型鼠免疫功能及高凝状态的影响研究[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(9): 1399-1404.
- [39] 吴爱兵, 黎明春, 麦宗炯, 等. CK2 α 通过 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路调控肺腺癌 A549 细胞的侵袭及迁移[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(4): 233-238.
- [40] 朱海鹏, 胡军, 姜敏, 等. GOLM1 调控 PI3K/AKT/mTOR 信号转导通路促进肺腺癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(3): 207-217.
- [41] 公小迪, 王美玲, 王炯轶, 等. PI3K/AKT 信号通路参与 AG1478 对肺癌细胞中 FOXO3a 分子的上调及核转位[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(6): 1184-1188.
- [42] 陈忠仁, 欧宗兴, 王蕾, 等. PI3K 信号通路在慢性阻塞性肺疾病大鼠气道及系统性炎症中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(23): 5032-5035.
- [43] 岳嗣凤, 张华. rhEPO 对新型 BPD 模型肺组织 BCL-2 和 Caspase-9 表达的影响及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(7): 933-936.
- [44] 王灵聪, 张微, 吴建浓, 等. 姜黄素对急性肺栓塞大鼠细胞外调节蛋白激酶、三磷酸肌醇激酶、蛋白激酶 B 的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(18): 1592-1595.
- [45] 姜春玲, 赵东, 张卫星. PI3K/AKT 信号通路在全肝缺血再灌注大鼠肺损伤中的作用[J]. 基础医学与临床, 2009(6): 627-630.

(收稿日期: 2022-07-08 修回日期: 2022-12-20)