

# PI3K/AKT 通路在糖尿病视网膜病变中的调控作用

李宝花<sup>1</sup>, 亢泽峰<sup>1</sup>, 侯昕玥<sup>1</sup>, 王健全<sup>1</sup>, 宋 曼<sup>2</sup>, 李丹玉<sup>1</sup>, 刘梦雨<sup>1</sup>, 晏 鑫<sup>1</sup>

引用:李宝花,亢泽峰,侯昕玥,等. PI3K/AKT 通路在糖尿病视网膜病变中的调控作用. 国际眼科杂志, 2024, 24(9): 1426-1431.

基金项目:中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者[No.国中医药人教发[2018]284号];福建省第三批柔性引进医疗卫生高层次人才团队;北京市石景山区亢泽峰名医传承工作室项目

作者单位:<sup>1</sup>(100040)中国北京市,中国中医科学院眼科医院;  
<sup>2</sup>(350001)中国福建省福州市中医院中医眼科

作者简介:李宝花,在站博士后,住院医师,研究方向:中西医防治眼底病的临床与基础。

通讯作者:亢泽峰,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,首批国家中医药“百千万”领军人才“岐黄学者”,研究方向:近视防控及低视力研究. zefeng2531@163.com

收稿日期:2023-12-04 修回日期:2024-07-17

## 摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病的主要并发症之一,以神经退行性病变和微血管病变为其主要特征。目前,DR的治疗主要关注于晚期并发症的处理,没有达到理想的临床疗效。证据表明,PI3K/AKT通路作为细胞周期过程中重要的胞内信号通路之一,参与了DR发病的全过程。文章主要从PI3K/AKT信号通路的结构组成、激活和阻止途径、传导路径、调控机制和生物学功能等方面,综述其在DR中的作用,并探讨靶向PI3K/AKT通路治疗DR的潜力。

关键词:PI3K/AKT通路;糖尿病视网膜病变;神经退行性病变;微血管病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.9.14

## Regulatory role of PI3K/AKT pathway in diabetic retinopathy

Li Baohua<sup>1</sup>, Kang Zefeng<sup>1</sup>, Hou Xinyue<sup>1</sup>, Wang Jianquan<sup>1</sup>, Song Man<sup>2</sup>, Li Danyu<sup>1</sup>, Liu Mengyu<sup>1</sup>, Yan Xin<sup>1</sup>

Foundation items: Chinese Medicine Inheritance and Innovation “Millions Upon Millions” Talent Project (Qihuang Project) Qihuang Scholars [No. 284 of the National Chinese Medicine Education Development (2018)]; The Third Batch of Flexible Introduction of Medical and Health Care High-level Talent Team in Fujian Province; Beijing Kang Zefeng Famous Doctor Inheritance Workshop Project in Beijing Shijingshan District

<sup>1</sup>Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China; <sup>2</sup>Fuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Correspondence to: Kang Zefeng, Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. zefeng2531@163.com

Received: 2023-12-04 Accepted: 2024-07-17

## Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the major complications of diabetes mellitus, characterized by neurodegeneration and microangiopathy. Currently, the treatment of DR is mainly focused on the management of late complications and has not achieved the desired clinical outcome. Evidence suggests that the PI3K/AKT pathway, as one of the important intracellular signaling pathways during the cell cycle, is involved in the whole process of DR pathogenesis. This article focuses on the structural composition, activation and blocking pathways, conduction pathways, regulatory mechanisms and biological functions of the PI3K/AKT signaling pathway to review its role in DR and to explore the potential of targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of DR.

• KEYWORDS: PI3K/AKT pathway; diabetic retinopathy; neurodegenerative disease; microangiopathy

Citation: Li BH, Kang ZF, Hou XY, et al. Regulatory role of PI3K/AKT pathway in diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(9): 1426-1431.

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是中老年人视力丧失的主要原因,其发病率呈现逐年增加趋势,大约1/3的糖尿病患者并发DR<sup>[1]</sup>。DR的发病机制尚不完全清楚,治疗效果也不理想。目前,DR的治疗策略主要关注于微血管并发症,近些年出现的治疗方法,如眼内注射类固醇和抗血管内皮生长因子药物,为DR治疗带来革命性改变,但是有限的作用时间和反复眼内注射,以及预后的不确定性给患者带来诸多痛苦<sup>[2]</sup>。因此深入挖掘DR发病的潜在机制,寻找积极有效的治疗方法,成为研究者们不断追寻的目标。人类视网膜是由两层丛状突触间隔开的三层神经细胞体组成,视网膜具有极高的代谢需求,神经功能主要依赖于血管床持续的氧气和营养供应,视网膜神经功能的正常,也是血管正常生理的保障<sup>[3]</sup>。因此近些年对DR的研究又多聚焦于视网膜神经-胶质-血管单元(neuro-glia-vascular unit, NVU)这一整体及其偶

联机制 (coupling)<sup>[4-5]</sup>。磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3Ks) 信号通路是人类糖尿病相关疾病中最重要的相关信号之一。近年来,研究者们通过检测 DR 病理组织或者使用药物干预等方法,对 PI3K/AKT 通路 & DR 的相关性进行了大量的研究,并取得了一些成果。PI3K/AKT 信号通路调控视网膜神经、微血管细胞生理性的细胞增殖、生长、存活和代谢,以及病理性微动脉瘤、出血、硬性渗出物和新生血管的形成等<sup>[6]</sup>。机体长期暴露在高糖环境下,许多 PI3K/AKT 相关的生化途径被激活。本文旨在综述 PI3K/AKT 信号通路的结构组成、激活和阻止途径、传导路径、调控机制和生物学功能,探讨其在 DR 神经退行性病变和微血管并发症中的积极及消极作用。

## 1 PI3K/AKT 通路

**1.1 PI3K 家族** 磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PtdIns) 是真核生物细胞膜的一种组成成分,已经从酵母到哺乳动物的真核细胞中被鉴定出来,PtdIns 的几种磷酸化衍生物,统称为磷酸肌醇,在细胞信号转导过程中起到关键作用。磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3Ks) 是一个细胞内广泛分布的脂质激酶家族,其特征是能够磷酸化 PtdIns 中的肌醇环 3'-OH 基团<sup>[7]</sup>。哺乳动物有 8 种核心 PI3Ks 亚型,又根据结构、催化和调节特性分为 I、II、III 三类。I 类 PI3Ks 是由一个催化亚基和一个调节亚基组成的异二聚体,又根据激活方式的不同, I 类 PI3K 家族被细分为 IA 类和 IB 类。I 类 PI3Ks 磷酸化 PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>,生成 PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>,由此募集和调节各种效应蛋白来控制细胞功能<sup>[8]</sup>。II 类 PI3Ks 主要作为独立的催化亚基发挥生物作用。目前认为,体内的 II 类 PI3Ks 磷酸化 PtdIns 和 PtdIns(4)P,分别生成 PtdIns(3)P 和 PtdIns(3,4)P<sub>2</sub><sup>[9]</sup>。VPS34 (PIK3C3 基因) 作为唯一的 III 类 PI3K,磷酸化 PtdIns 生成 PtdIns3P。三类 PI3Ks 中,研究最多、生物效应最广泛的是 I 类 PI3Ks,它可以被细胞表面受体直接激活,主要影响各种组织细胞的增殖、分化、代谢、运动、凋亡等; II 类 PI3K 的组织作用尚不完全清楚; III 类可能是一种不参与信号转导的管家激酶<sup>[10]</sup>。

**1.2 AKT** AKT,也被称为蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB),是一种 57 kDa 丝氨酸/苏氨酸激酶,是生长因子诱导的细胞存活的关键介质,参与着 PI3K 信号通路的中心节点,AKT 一旦被激活,AKT 调节许多下游蛋白的功能,这些蛋白参与细胞的生存、增殖、迁移、代谢和血管生成<sup>[11]</sup>。在哺乳动物基因组中鉴定出 3 个 AKT 基因 (AKT1、AKT2 和 AKT3),分别由 PKB $\alpha$ 、PKB $\beta$  和 PKB $\gamma$  编码,这 3 个 AKT 基因在 mRNA 和蛋白水平上均有表达差异,在正常细胞生理和病理机制中发挥着不同的作用。AKT1 广泛表达于生物体的众多组织中; AKT2 高表达于在胰岛素敏感组织中,其他组织中表达水平较低; AKT3 仅仅局限于大脑和睾丸中,其它组织并未见其表达<sup>[12]</sup>。

**1.3 PI3K/AKT 通路的激活** PI3K/AKT 通路是细胞周期过程中重要的胞内信号通路之一,它参与细胞增殖、存活、凋亡、细胞骨架构建、囊泡运输、葡萄糖运输和血小板功能等一系列细胞反应<sup>[13]</sup>。此通路既参与抗凋亡作用又有促

凋亡作用,以抗细胞凋亡为主。PI3K/AKT 通路的激活需要一下 3 个步骤: PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> 的生成, AKT 构象改变和 AKT 双磷酸化<sup>[13]</sup>。研究表明,在生长因子刺激下,受体蛋白酪氨酸激酶 (receptor protein tyrosine kinase, RPTK) 激活,导致 PI3K 在质膜内侧产生 PI(3,4,5)P(3) 和 PI(3,4)P(2)。AKT 与这些磷脂相互作用引起 AKT 的构象变化,使其两个主要磷酸化位点的暴露,由此它被磷酸肌醇依赖激酶 1 (phosphoinositide-dependent kinase 1, PDK1) 和 PDK2 (phosphoinositide-dependent kinase 2, PDK2) 磷酸化并激活,活化的 AKT 进一步调节许多底物的功能。由此 PI3K/AKT 信号通路通过激活或抑制下游蛋白来调控细胞增殖、迁移、分化和凋亡。

## 2 PI3K/AKT 通路在 DR 中的表达和功能

随着 DR 的病理认识从单纯微血管损伤,到现在公认的视网膜的神经血管单元损伤及其偶联机制失衡,意味着 DR 患者的视网膜 10 个不同的层次都存在着病理变化<sup>[14]</sup>。如高糖环境会引起视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 的细胞核、细胞器变性和细胞通透性增加。用链脲佐菌素诱导的 DR 大鼠模型中,发现视网膜神经节细胞丢失, Müller 细胞增生,小胶质细胞分泌炎症因子,以及星形胶质细胞的退化<sup>[15]</sup>。内皮细胞和周细胞的病理变化及新生血管更是晚期不可忽略的事实<sup>[16]</sup>。PI3K/AKT 信号通路受到正、负上游调控因子控制,同时又对下游的因子起到正、负调节作用,如此形成完整通路,作用于 DR 相关的眼部组织,引起相应的生理、病理变化。下面我们来讨论不同上游及下游控制的 PI3K/AKT 通路在 DR 中的调控作用。

### 2.1 PI3K/AKT 信号通路调控 DR 的上游效应器

**2.1.1 RTKs 及其生长因子** 受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTKs) 是膜受体的第二大家族,人类有 58 种已知的 RTKs,是一类具有固有磷酸酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白。RTKs 是主要激活 IA 类 PI3Ks 的上游通路。

RTKs 家族由多个亚家族组成,包括表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptors, EGFRs)、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptors, PDGFRs)、成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFRs)、血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFRs)、胰岛素生长因子受体 (insulin-like growth factor receptors, IGFrs)<sup>[17]</sup>。所以对应的 RTKs 的每个亚家族可以被相应的生长因子激活,如成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factors, VEGFs)、表皮生长因子 (epidermal growth factor receptors, EGFs)、胰岛素生长因子 (insulin-like growth factors, IGFs) 等。这些生长因子介导糖尿病的各种微血管异常。其中研究最多的 VEGF,作为一种血管内皮有效的生长因子,在持续高血糖环境以及组织缺氧时过度表达。普遍认为,VEGF 过表达引起的血管内皮细胞迁移和微血管增殖是 DR 视网膜病理的重要机制之一<sup>[18]</sup>。VEGF/PI3K/AKT 信号通路是 DR 病理性血管生成的主要原因,临床上抗 VEGF 的药物玻璃体内注射,在治疗糖尿

病黄斑水肿中也起到了显著的疗效<sup>[19]</sup>。一般认为 VEGF 是 AKT 的上游效应器,但是也有研究认为 AKT 可以激活 VEGF<sup>[20]</sup>。

**2.1.2 TRK 及神经营养因子** 原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinase, TRK) 家族由 3 个成员组成: TRK-A、TRK-B 和 TRK-C, 这些 TRK 受体参与神经元的发育、功能、生存和增殖。TRK 蛋白作为神经营养因子的受体, 每个 TRK 受体都由一种不同的神经营养因子激活, 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 激活 TRK-A, 脑源性生长因子 (brain-derived growth factor, BDNF) 和 neurotrophins-4/5 激活 TRK-B, neurotrophins-3 激活 TRK-C<sup>[21]</sup>。TRK 的激活诱导下游 PI3K/AKT 信号级联的激活。目前已经证明三种神经营养因子对于 DR 视网膜神经血管单元的修复均有不可忽略的作用。NGF 与高亲和力的 TRK-A 受体结合后激活 PI3K/AKT, 促进视网膜神经轴突生长、增加细胞存活率, 提升光感受器中视紫红质表达<sup>[22]</sup>。

**2.1.3 PTEN** 磷酸酶和张力蛋白同系物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 是一种双重蛋白质和脂质磷酸酶, 具有多种细胞和生理功能, 如抑制血管生成、促进细胞凋亡、防止细胞增殖和维持细胞稳态等<sup>[23]</sup>。PTEN 主要使 PtdIns(3,4,5)P3 去磷酸化, PtdIns(3,4,5)P3 能够将 AKT 招募到细胞膜上并且促进其磷酸化, PtdIns(3,4,5)P3 的去磷酸化阻止了 PI3K/AKT 介导的下游信号通路的进展。研究已经证明了 PTEN 抑制在视网膜细胞保护中的作用<sup>[24]</sup>。PTEN 活性不同程度地影响视网膜神经元的产生, 并调节视网膜突触层的形成。2012 年的一项研究表明, 视网膜特异性 PTEN 缺陷引起的 PI3K/AKT 信号通路升高可导致视网膜中间神经元的病理变化<sup>[25]</sup>。随后的两项研究证明, 抑制 PTEN 的表达激活了 PI3K/AKT/VEGF 通路, 从而促进视网膜血管内皮细胞生长和血管生成, 最终阻止 DR 的进展<sup>[26]</sup>。

**2.1.4 IRS** 胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 是细胞接合分子, 介导胰岛素的许多关键代谢作用。IRS1 和 IRS2 作为两种 IRS 蛋白在人体组织中广泛表达, 而 IRS4 作为第三种蛋白主要在下丘脑中表达<sup>[27]</sup>。当 IRS 被磷酸化时, 会激活下游 PI3K/AKT 效应, 诱导一些细胞反应, 如糖原代谢、脂质分解及细胞生长、存活和增殖等<sup>[28]</sup>。DR 小鼠模型中发现视网膜内皮细胞和周细胞 IRS-1 及 IRS-2 蛋白过表达, 而 IRS 又诱导 PI3K/AKT/VEGF 级联反应, 增加了周细胞的侵袭和生存, 促使 DR 新生血管生成<sup>[29]</sup>。

**2.1.5 EPO** 促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是一种糖蛋白细胞因子, 通过红细胞生成增加红细胞数量, 为器官和组织提供氧气供应。EPO 及其受体 EPOR 结合后, 触发信号级联 PI3K/AKT。EPO 除在血液系统有积极作用以外, 还具有神经保护作用<sup>[30]</sup>。理论上认为, EPO 的过量产生, 会导致视网膜内皮细胞的病理性增殖, 以及视网膜新生血管生成<sup>[31]</sup>。然而, 对于 EPO 对 DR 进展的影响, 有不同的论据。比如一项临床试验证明<sup>[32]</sup>, DR 晚期血清 EPO 浓度显著升高, 且 EPO 浓度与 PDR 临床分期呈正相

关, 提示 EPO 在 DR 视网膜缺血和血管生成中发挥重要作用; 但是又有临床试验证明<sup>[33]</sup>, EPO 含量与 DR 的严重程度呈负相关。可见并不能完全定性 EPO 含量与 DR 发病的关系。

## 2.2 PI3K/AKT 信号通路调控 DR 的下游效应器

**2.2.1 mTOR** 哺乳动物雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种双特异性蛋白激酶, 调节多种基本的细胞过程, 包括葡萄糖代谢、蛋白质合成及分解、细胞生长、衰老、再生和自噬等<sup>[34]</sup>。在正常细胞中, mTOR 活性受正、负上游调控因子控制, 比如正调节因子包括生长因子及其受体, 负调节因子 PTEN, 均是通过 PI3K-AKT 将信号传递给 mTOR, 引起 mTOR 的磷酸化来控制蛋白质的合成和细胞的生长<sup>[35]</sup>。

PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 参与视网膜神经血管单元的细胞增殖、骨架排列、细胞代谢、新生血管生成等活动<sup>[36]</sup>。高血糖激活了大鼠模型视网膜自噬, 而 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制了过度自噬, 恢复糖尿病大鼠视网膜的正常生理功能<sup>[37-38]</sup>。研究表明, DR 患者视网膜中该信号通路的激活, 可以对抗活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 损伤, 保护视网膜周细胞免受高糖环境诱导的凋亡<sup>[39]</sup>。但是, 也有研究证明, 激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 加速视网膜内皮-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transition, endMT), 加重 DR 视网膜病理<sup>[6]</sup>。PI3K/AKT/mTOR 信号通路的高表达还对于细胞中脂肪酸合成还有促进作用, 这会导致细胞内脂质积累, 从而加速视网膜色素上皮细胞的衰老<sup>[40]</sup>。

**2.2.2 FOXO** 叉头盒 O (forkhead box O, FOXO) 转录因子家族是胰岛素及其相关生长因子受体下游通路的关键<sup>[41]</sup>。哺乳动物 FOXO 家族由 FOXO1、FOXO3、FOXO4 和 FOXO6 组成, 研究发现 AKT 是多种生物中 FOXO 功能的主要调节因子<sup>[42]</sup>。PI3K/AKT 途径通过 FOXO 转录因子聚合调控血管生成、介导细胞生存, 并与炎症反应和凋亡相关。实验证明棕榈酸在视网膜神经节细胞系 5 (retinal ganglion cell line 5, RGC-5) 细胞中发挥的显著毒性作用, 是通过抑制 AKT, 而激活 FOXO1 完成的<sup>[43]</sup>。目前并没有 FOXO 直接参与 DR 发生的相关研究。

**2.2.3 GSK-3** 糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3 $\beta$ ) 是 AKT 蛋白激酶的下游效应, 刺激 I 类 PI3Ks 磷酸化, 参与细胞代谢和神经退行性病变。研究表明, 在胰岛素缺乏型糖尿病大鼠的视网膜组织中, IRS-2、PI3K、AKT 逐渐下调, 伴随着神经元细胞死亡和血管通透性增加, 并且 GSK-3 磷酸化也增加<sup>[44]</sup>。PI3K/AKT 激活, 诱导 GSK-3 $\beta$  抑制, 抵消高血糖诱导的视网膜氧化应激来调节氧化还原稳态<sup>[45]</sup>。阻断 GSK-3 $\beta$  可能具有神经保护作用<sup>[46]</sup>。

**2.2.4 Nrf-2** 核因子红细胞-2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf-2) 是一种对生物医学研究非常重要的转录因子, 是抗氧化机制的主要组成部分<sup>[47]</sup>。PI3K/AKT 信号通路的激活, 促进 Nrf-2 的核转位, 诱导抗氧化酶降低高糖诱导的视网膜氧化应激及其炎症反应, 并降低光感受器细胞的凋亡。Nrf-2 的抑制, 加

速了 DR 大鼠模型视网膜 Müller 细胞中促炎因子水平的升高,然而激活 Nrf-2 相关通路可以缓解 DR 进展<sup>[48]</sup>。

**2.2.5 NF- $\kappa$ B 核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa - B, NF- $\kappa$ B)** 一直被认为是一种原型促炎信号通路,主要调控促炎基因(包括细胞因子、趋化因子和黏附分子)的表达。研究表明,NF- $\kappa$ B 在正常视网膜中不激活,但在 DR 中被激活,血糖越高,时间越长,NF- $\kappa$ B 的活性越高。PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B 信号通路的抑制可以使小胶质细胞失活,从而导致 DR 大鼠视网膜组织中炎症相关因子的低表达,保护血-视网膜屏障<sup>[49]</sup>。也有研究证明激活 PI3K/AKT 和抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,对 DR 视网膜组织具有细胞保护、抗氧化、抗炎和增强血流的作用<sup>[50]</sup>。

**2.2.6 其它** 除以上常见的信号通路,PI3K/AKT 通路的激活还会触发到其它信号表达,如缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)<sup>[51]</sup>,HIF 参与细胞能量代谢和葡萄糖运输、血管生成和红细胞生成等基因的表达,促进细胞对缺氧的适应性<sup>[52]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)也属于 PI3K/AKT 通路中的成员之一,在 DR 的发展中具有双重作用,疾病的早期,可能通过破坏线粒体促进视网膜毛细血管细胞凋亡,晚期促进视网膜新生血管形成<sup>[53]</sup>。

PI3K/AKT 通路的调控还受到一些协同作用信号的影响,比如实验证明抑制 PI3K/AKT 和 MEK/ERK 通路协同作用,激活 FOXO 转录因子,可以抑制 DR 新生血管生成<sup>[54]</sup>,内皮生长因子受体(endothelial growth factor receptor, EGFR)活化,可通过 ERK/MAPK 和 PI3K/AKT 信号通路促进 RPE 增殖和存活。

### 3 讨论

综上,PI3K/AKT 信号通路参与 DR 疾病的全过程(图 1),从肉眼不能看到的早期神经损伤到疾病后期的新生血管形成,研究 PI3K/AKT 通路于 DR 疾病的关系具有重要的临床价值。PI3K/AKT 信号通路具有双向调节作用,既可以诱导凋亡,又可以促生存。PI3K/AKT 信号通路对 DR 视网膜神经细胞的生存及凋亡起到重要作用,比如藏红花苷的视网膜神经保护作用是通过激活 PI3K/AKT 信号通路,保护视网膜神经节细胞及小胶质细胞免受氧化应激诱导的损伤<sup>[55]</sup>;但是也有研究表明,视网膜 PI3K/AKT

信号通路的激活可导致视网膜内核层神经元的病理变化<sup>[25]</sup>。PI3K/AKT 信号通路对视网膜微血管同样有双向调节作用,既可以介导内皮细胞和周细胞的比例及分布失常又可以抑制血栓的形成,Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类 PI3Ks 均在血小板血栓形成中发挥作用,但对正常的止血作用有限<sup>[56]</sup>。PDR 新生血管生成是一个复杂的事件,成熟的血管通常保持静止状态,在生理条件下不发生新生血管,该病理基础主要是缺氧和 VEGF、EPO、FGF 等生长因子的过量产生,使 PI3K/AKT 信号通路异常表达,导致内皮细胞发芽、管腔形成、小管形成<sup>[31,57]</sup>。目前比较公认的观点是 PI3K/AKT 通路对 DR 新生血管形成及血渗漏的双向调节作用,主要受到上游 VEGF 为代表的血管生成因子的作用。但是有研究认为 VEGFR1 促进血管生成,而 VEGFR2 受体抑制血管生成<sup>[51]</sup>,也有研究认为无论靶向 VEGFR1 或 VEGFR2 均可以改善血管生成<sup>[58]</sup>。可以看出 PI3K/AKT 的双向调节作用一直存在争议,目前仍然缺少一个具体的、确切的节点来划分它的积极或者消极作用,期待未来更加严谨的研究来解决这一争议。

PI3K/AKT 在 DR 中的作用,超出了我们对 DR 的生理、病理学的理解,并可能提供新的治疗思路与方法。文章扩大了搜索范围,全面检索 Pubmed 数据库,以期详细论述 PI3K/AKT 在 DR 中的关键调控机制<sup>[59-60]</sup>,为临床提供参考。目前开发的针对 PI3K/AKT 的药物,包括激动剂和拮抗剂,已经引起了研究者的极大关注,比如抗 VEGF 已经被有效地运用于 DR 新生血管治疗。期待 PI3K/AKT 的相关靶点,更安全、有效地运用于视网膜神经退行性病变及微血管损伤的防治。

### 参考文献

- [1] Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*, 2018,19(6):1816.
- [2] Wu L, Acón D, Wu A, et al. Vascular endothelial growth factor inhibition and proliferative diabetic retinopathy, a changing treatment paradigm? *Taiwan J Ophthalmol*, 2019,9(4):216-223.
- [3] Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vis Res*, 2017,139:7-14.
- [4] Virgili G, Parravano M, Evans JR, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017,6(6):CD007419.
- [5] Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017,255(1):1-6.
- [6] He Y, Dan YJ, Gao XR, et al. DNMT1-mediated lncRNA MEG3 methylation accelerates endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021,320(3):E598-E608.
- [7] Fattahi S, Amjadi-Moheb F, Tabaripour R, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: Epigenetics and beyond. *Life Sci*, 2020,262:118513.
- [8] Durrant TN, Hutchinson JL, Heesom KJ, et al. In-depth PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> signalosome analysis identifies DAPP1 as a negative regulator of GPVI-driven platelet function. *Blood Adv*, 2017,1(14):918-932.
- [9] Bilanges B, Posor Y, Vanhaesebroeck B. PI3K isoforms in cell signalling and vesicle trafficking. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019,20(9):515-534.

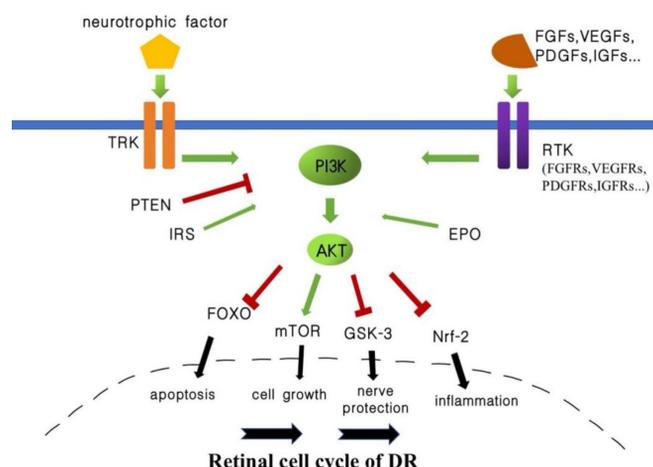


图 1 PI3K/AKT 参与 DR 的通路图。

- [10] Bohdanowicz M, Cosío G, Backer JM, et al. Class I and class III phosphoinositide 3-kinases are required for actin polymerization that propels phagosomes. *J Cell Biol*, 2010,191(5):999-1012.
- [11] Revathidevi S, Munirajan AK. Akt in cancer: mediator and more. *Semin Cancer Biol*, 2019,59:80-91.
- [12] Xu F, Na LX, Li YF, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell Biosci*, 2020,10(1):54.
- [13] Xie YB, Shi XF, Sheng K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review). *Mol Med Rep*, 2019,19(2):783-791.
- [14] RübSam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2018,19(4):942.
- [15] Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000,41(7):1971-1980.
- [16] Mrugacz M, Bryl A, Zorena K. Retinal vascular endothelial cell dysfunction and neuroretinal degeneration in diabetic patients. *J Clin Med*, 2021,10(3):458.
- [17] Butti R, Das S, Gunasekaran VP, et al. Receptor tyrosine kinases (RTKs) in breast cancer: signaling, therapeutic implications and challenges. *Mol Cancer*, 2018,17(1):34.
- [18] Ji ZY, Luo JY, Su T, et al. MiR-7a targets insulin receptor substrate-2 gene and suppresses viability and invasion of cells in diabetic retinopathy mice via PI3K-Akt-VEGF pathway. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021,14:719-728.
- [19] Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*, 2020,15(2):199-210.
- [20] Jin J, Yuan F, Shen MQ, et al. Vascular endothelial growth factor regulates primate choroid-retinal endothelial cell proliferation and tube formation through PI3K/Akt and MEK/ERK dependent signaling. *Mol Cell Biochem*, 2013,381(1-2):267-272.
- [21] Lange AM, Lo HW. Inhibiting TRK proteins in clinical cancer therapy. *Cancers (Basel)*, 2018,10(4):E105.
- [22] Rocco ML, Balzamino BO, Esposito G, et al. NGF/anti-VEGF combined exposure protects RCS retinal cells and photoreceptors that underwent a local worsening of inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017,255(3):567-574.
- [23] Boosani CS, Gunasekar P, Agrawal DK. An update on PTEN modulators - a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 2019,29(11):881-889.
- [24] Pitha-Rowe I, Liby K, Royce D, et al. Synthetic triterpenoids attenuate cytotoxic retinal injury: cross-talk between Nrf2 and PI3K/AKT signaling through inhibition of the lipid phosphatase PTEN. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009,50(11):5339-5347.
- [25] Sakagami K, Chen B, Nusinowitz S, et al. PTEN regulates retinal interneuron morphogenesis and synaptic layer formation. *Mol Cell Neurosci*, 2012,49(2):171-183.
- [26] Lu JM, Zhang ZZ, Ma X, et al. Repression of microRNA-21 inhibits retinal vascular endothelial cell growth and angiogenesis via PTEN dependent - PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2020,190:107886.
- [27] Sadagurski M, Dong XC, Myers MG, et al. Irs2 and Irs4 synergize in non-LepRb neurons to control energy balance and glucose homeostasis. *Mol Metab*, 2014,3(1):55-63.
- [28] Lavin DP, White MF, Brazil DP. IRS proteins and diabetic complications. *Diabetologia*, 2016,59(11):2280-2291.
- [29] Wang L, Liu WX, Huang XG. MicroRNA-199a-3p inhibits angiogenesis by targeting the VEGF/PI3K/AKT signalling pathway in an *in vitro* model of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol*, 2020,116:104488.
- [30] Kretz A, Happold CJ, Marticke JK, et al. Erythropoietin promotes regeneration of adult CNS neurons via Jak2/Stat3 and PI3K/AKT pathway activation. *Mol Cell Neurosci*, 2005,29(4):569-579.
- [31] Elayappan B, Ravinarayanan H, Pasha SP, et al. PEDF inhibits VEGF- and EPO- induced angiogenesis in retinal endothelial cells through interruption of PI3K/Akt phosphorylation. *Angiogenesis*, 2009,12(4):313-324.
- [32] Davidović S, Babić N, Jovanović S, et al. Serum erythropoietin concentration and its correlation with stage of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*, 2019,19(1):227.
- [33] Tian M, Liu S, Liu L, et al. Correlations of the severity of diabetic retinopathy with EPO, Caspase-3 expression and oxidative stress. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019,23(22):9707-9713.
- [34] Murugan AK. mTOR: Role in cancer, metastasis and drug resistance. *Semin Cancer Biol*, 2019,59:92-111.
- [35] Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer. *Front Oncol*, 2014,4:64.
- [36] Sasore T, Kennedy B. Deciphering combinations of PI3K/AKT/mTOR pathway drugs augmenting anti-angiogenic efficacy *in vivo*. *PLoS One*, 2014,9(8):e105280.
- [37] Fang YW, Shi KP, Lu HN, et al. Mingmu Xiaomeng Tablets restore autophagy and alleviate diabetic retinopathy by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling. *Front Pharmacol*, 2021,12:632040.
- [38] Dehdashtian E, Mehrzadi S, Yousefi B, et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci*, 2018,193:20-33.
- [39] Zeng J, Zhao H, Chen BH. DJ-1/PARK7 inhibits high glucose-induced oxidative stress to prevent retinal pericyte apoptosis via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Exp Eye Res*, 2019,189:107830.
- [40] Chen QQ, Tang L, Xin G, et al. Oxidative stress mediated by lipid metabolism contributes to high glucose-induced senescence in retinal pigment epithelium. *Free Radic Biol Med*, 2019,130:48-58.
- [41] Xing YQ, Li A, Yang Y, et al. The regulation of FOXO1 and its role in disease progression. *Life Sci*, 2018,193:124-131.
- [42] Tzivion G, Dobson M, Ramakrishnan G. FoxO transcription factors; Regulation by AKT and 14-3-3 proteins. *Biochim Biophys Acta*, 2011,1813(11):1938-1945.
- [43] Yan PS, Tang S, Zhang HF, et al. Palmitic acid triggers cell apoptosis in RGC-5 retinal ganglion cells through the Akt/FoxO1 signaling pathway. *Metab Brain Dis*, 2017,32(2):453-460.
- [44] Reiter CE, Wu X, Sandrasegarane L, et al. Diabetes reduces basal retinal insulin receptor signaling: reversal with systemic and local insulin. *Diabetes*, 2006,55(4):1148-1156.
- [45] Millán I, Desco MDC, Torres-Cuevas I, et al. Pterostilbene prevents early diabetic retinopathy alterations in a rabbit experimental model. *Nutrients*, 2019,12(1):82.
- [46] Rajala A, Gupta VK, Anderson RE, et al. Light activation of the insulin receptor regulates mitochondrial hexokinase. A possible mechanism of retinal neuroprotection. *Mitochondrion*, 2013,13(6):566-576.
- [47] Hejazian SM, Hosseiniyan Khatibi SM, Barzegari A, et al. Nrf-2 as a therapeutic target in acute kidney injury. *Life Sci*, 2021,264:118581.

- [48] Zhang L, Yu J, Ye MX, et al. Upregulation of CKIP-1 inhibits high-glucose induced inflammation and oxidative stress in HRECs and attenuates diabetic retinopathy by modulating Nrf2/ARE signaling pathway: an in vitro study. *Cell Biosci*, 2019,9:67.
- [49] Tang L, Zhang CY, Lu LX, et al. Melatonin maintains inner blood-retinal barrier by regulating microglia *via* inhibition of PI3K/Akt/Stat3/NF- $\kappa$ B signaling pathways in experimental diabetic retinopathy. *Front Immunol*, 2022,13:831660.
- [50] Li JY, Chen KQ, Li X, et al. Mechanistic insights into the alterations and regulation of the AKT signaling pathway in diabetic retinopathy. *Cell Death Discov*, 2023,9(1):418.
- [51] Cui JY, Gong R, Hu SQ, et al. Gambogic acid ameliorates diabetes-induced proliferative retinopathy through inhibition of the HIF-1 $\alpha$ /VEGF expression via targeting PI3K/AKT pathway. *Life Sci*, 2018, 192:293-303.
- [52] Ekberg NR, Eliasson S, Li YW, et al. Protective effect of the HIF-1A Pro582Ser polymorphism on severe diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*, 2019,2019:2936962.
- [53] Hu W, Wei R, Wang LY, et al. Correlations of MMP-1, MMP-3, and MMP-12 with the degree of atherosclerosis, plaque stability and cardiovascular and cerebrovascular events. *Exp Ther Med*, 2018,15(2):1994-1998.
- [54] Shankar S, Chen QH, Srivastava RK. Inhibition of PI3K/AKT and MEK/ERK pathways act synergistically to enhance antiangiogenic effects of EGCG through activation of FOXO transcription factor. *J Mol Signal*, 2008,3:7.
- [55] Yang XG, Huo FQ, Liu B, et al. Crocin inhibits oxidative stress and pro-inflammatory response of microglial cells associated with diabetic retinopathy through the activation of PI3K/Akt signaling pathway. *J Mol Neurosci*, 2017,61(4):581-589.
- [56] Durrant TN, Hers I. PI3K inhibitors in thrombosis and cardiovascular disease. *Clin Transl Med*, 2020,9(1):8.
- [57] Terao R, Kaneko H. Lipid signaling in ocular neovascularization. *Int J Mol Sci*, 2020,21(13):4758.
- [58] Sadremontaz A, Mansouri K, Alemzadeh G, et al. Dual blockade of VEGFR1 and VEGFR2 by a novel peptide abrogates VEGF-driven angiogenesis, tumor growth, and metastasis through PI3K/AKT and MAPK/ERK1/2 pathway. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018,1862(12):2688-2700.
- [59] Xia HQ, Yang JR, Zhang KX, et al. Molecules related to diabetic retinopathy in the vitreous and involved pathways. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(7):1180-1189.
- [60] Gong QY, Hu GY, Yu SQ, et al. Comprehensive assessment of growth factors, inflammatory mediators, and cytokines in vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(11):1736-1742.