

mTOR 信号通路与动脉粥样硬化

胡木¹, 张永生², 孔柄坛¹, 柴欣楼¹

(1.北京中医药大学, 2.北京中医药大学附属东方医院, 北京市 100029)

[关键词] mTOR 信号通路; 雷帕霉素靶蛋白; 动脉粥样硬化

[摘要] mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 主要参与到两种信号通路的调节中。mTOR 信号通路具有调控细胞生长、自噬、增殖和凋亡等生物学功能。mTOR 可以调控动脉粥样硬化发生发展过程中内皮细胞的增殖与迁移、巨噬细胞的自噬和平滑肌细胞的增殖与迁移。通过不同时期抑制或激活 mTOR 可以稳定动脉粥样硬化易损斑块, 防止动脉粥样硬化的发生发展。mTOR 信号通路在动脉粥样硬化进展中发挥了多方面效应, 本文主要针对 mTOR 信号通路与动脉粥样硬化做一综述, 为临床治疗提供新的研究方向。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

mTOR Signaling Pathway and Its Relationship with Atherosclerosis

HU Mu¹, ZHANG Yong-Sheng², KONG Bing-Tan¹, and CHAI Xin-Lou¹

(1.Beijing University of Chinese Medicine, 2.Oriental Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] mTOR Signal Pathway; Target of Rapamycin; Atherosclerosis

[ABSTRACT] mTOR is a serine/threonine kinase, mainly involved in two kinds of signal pathway in regulation. mTOR signaling pathway can regulate cell growth, proliferation and apoptosis. While the mTOR can regulate the process of atherosclerotic development about endothelial cells migration and proliferation, macrophage autophagy, smooth muscle cells proliferation and migration. By inhibiting or activating mTOR in different periods, the vulnerable plaque of atherosclerosis can be stabilized and the development of atherosclerosis can be prevented. mTOR signaling pathway plays a multifaceted effect in atherosclerosis progression. This paper mainly review the relationship of mTOR signaling pathway and atherosclerosis. It provides a new direction for the clinical treatment.

存在于哺乳动物体内的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 它是细胞内外信号网络中的一个重要调控因子, 可在多种因素的活化下参与细胞生长、增殖、迁移、自噬、凋亡等众多生物学过程。mTOR 信号通路能够有效调控动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生和发展, 涉及血管内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)与巨噬细胞的生长、增殖和凋亡等生物学过程。mTOR 信号通路对 As 不同阶段的调控有明显的差异, 其激活在早期具有抑制 As 发生的作用, 而在中晚期却有促进 As 发展的作用。因此, 明确

mTOR 信号通路在 As 不同进程中发挥的不同作用, 将为临床防治 As 提供可靠的分阶段治疗依据。

1 mTOR 信号通路简介

1.1 mTOR 分子结构

mTOR 是雷帕霉素作用在哺乳动物细胞内的靶分子, 属于磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)蛋白激酶家族, 其很多区域可整合多种细胞信号, 参与调节蛋白质之间的相互作用。mTOR 存在两种复合物形式: ① mTORC1 (mTOR complex 1) 是由 mTOR、Raptor (regulatory associated

[收稿日期] 2015-10-23

[修回日期] 2016-03-10

[基金项目] 青年科学基金项目(81102542)

[作者简介] 胡木, 研究方向为中医药防治血管性疾病, E-mail 为 humuyuhai@163.com。张永生, 博士, 副主任医师, 研究方向为中医药防治免疫性疾病, E-mail 为 yshzh@163.com。孔柄坛, 研究方向为中医药防治血管性疾病。通讯作者柴欣楼, 博士, 副教授, 研究方向为中医药防治血管性疾病, E-mail 为 mmx3@126.com。

protein of mTOR)、PRAS40(proline-rich Akt substrate of 40 kD)及哺乳动物 mLST8(mammalian ortholog of LST8)组成的一种复合物^[1]。mTORC1 受不同细胞内、外界因素的调控,可接收和整合上游信号,参与多种细胞生长、增殖及代谢功能的调节,在翻译、转录、自噬和低氧适应等方面控制细胞生长的相关过程。②mTORC2(mTOR complex 2)是由 mTOR、mLST8、Rictor(rapamycin-insensitive companion of mTOR)、PRR5(proline-rich repeat protein-5)及 mSIN1(mammalian stress-activated protein kinase-interacting protein 1,也称 Mip1)构成的另一种复合物(图1)。mTORC2 信号主要参与调控蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)的活性和调节细胞周期依赖性组织的肌动蛋白细胞骨架^[2]。

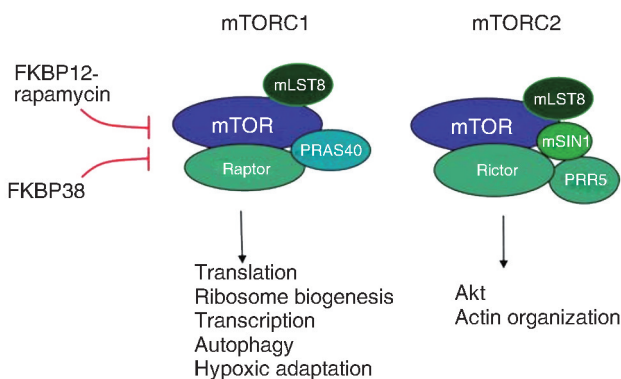


图1. mTOR 分子结构图

Figure 1. mTOR molecular structure diagram

1.2 mTOR 信号通路

mTOR 信号通路主要是由 mTORC1 参与完成,存在两条信号通路:第一条是 PI3K/Akt/mTORC1 信号通路,此条信号通路可以调控细胞分裂、基因转录、蛋白质翻译,与细胞生长、增殖密切相关。近年来又发现 TSC1/TSC2 异二聚体复合物(TSC1-TSC2)是 mTORC1 上游的负性调控因子, Akt 可以通过 TSC1-TSC2 间接激活其下游分子,形成 Akt/TSC1-TSC2/mTORC1 通路。第二条是 LKB1/AMPK/TSC/mTORC1 信号通路。肝激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)蛋白能磷酸化 AMP 激酶(cAMP activated protein kinase, AMPK)相关激酶家族蛋白,并对其起抑制作用,活化的 AMPK 对 TSC 起正向调节作用,从而负向调节 mTORC1。AMPK 能够感受能量变化,并通过 AMPK/TSC/mTORC1 通路将信号传给下游的 mTOR,在调节能量平衡和代谢等方面发挥着极其重要的作用^[3](图2)。

mTORC1 被上游调节因子激活后可磷酸化下游蛋白,包括真核启动因子 4E 结合蛋白 1(eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1, 4E-BP1)和 S6 蛋白激酶(S6 protein kinase, S6k)。这两个蛋白分别控制特定亚组的 mRNA 翻译网。4E-BP1 可以结合并抑制翻译起始因子 4E(eukaryotic initiation factor 4E, eIF-4E)。mTORC1 磷酸化 4E-BP1 之后, 4E-BP1 与 eIF-4E 解离,随后促进一系列生长因子的表达,从而促进细胞的生长增殖。S6K 的职能是磷酸化 S6 核糖体蛋白。其一旦被激活,就会立刻磷酸化 S6 核糖体蛋白,从而激活特定 mRNA 表达核糖体蛋白和延伸因子。虽然 mTORC1 可能还有许多其他的下游底物,但 4E-BP1 和 S6K 是促进细胞大小增长的最关键底物蛋白。

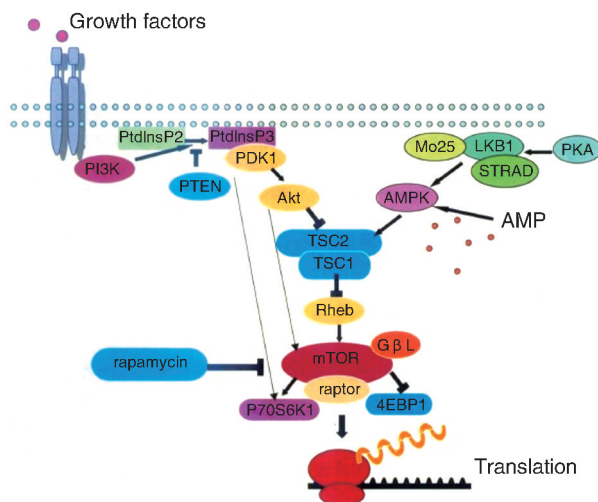


图2. mTOR 信号通路图

Figure 2. mTOR signaling pathway diagram

2 mTOR 信号通路早期抑制 As 作用

氧化应激、肾素-血管紧张素系统、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、同型半胱氨酸等可在多种因素下影响血管内皮,导致内皮细胞分泌功能紊乱,甚至内皮细胞发生损伤、坏死、凋亡,随后出现多种细胞的迁移、增殖,导致 As 的发生。As 以血管内皮细胞损伤为始动因素,内皮细胞功能和结构的改变正是多种心血管疾病的共同病理基础。因此保护内皮结构的完整性,可以从源头上有效防止 As 的发生。mTOR 信号通路激活可以促进内皮细胞的增殖和更新,修复内皮细胞的损伤,防止因血管内皮层细胞间隙增大而导致 As 的发生。因此, mTOR 信号通路的激活可在早

期保护内皮的完整性,起到抑制 As 发生的作用。

mTOR 信号通路能调节内皮功能并对抗内皮损伤及后续过程。有研究报道,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达受 mTOR 的调控,雷帕霉素可以抑制 VEGF165 (其中 VEGF165、VEGF121 对内皮细胞迁移等生物学效应起主要作用) 的表达,从而抑制血管内皮细胞的迁移效应^[4]。刘海涛等^[5]研究发现,雷帕霉素可通过抑制 mTOR 和 S6K 活性,从而抑制内皮细胞的增殖与迁移。研究发现依帕司他通过 PI3K/Akt/mTOR/S6K 信号通路的激活促进内皮细胞的迁移和扩散^[6]。生物信息学分析表明,mTOR 基因是 microRNA-101 的直接靶点,过度表达的 microRNA-101 显著降低 mTOR 基因和蛋白水平的表达,从而抑制内皮细胞的 mTOR 依赖性增殖^[7]。研究表明,在血管内皮细胞中,ox-LDL 引起的 mTORC1 活性下降,促进了 As 的发展。3BDO[(2-nitrophenoxy methyl)-dihydrofuran-2(3H)-one]作为 mTORC1 的激动剂,可以抑制 ox-LDL 引起的 mTORC1 活性的下降,进一步抑制 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞自噬损伤及凋亡,从而促进斑块的稳定性,抑制 As 的发展^[8]。由此可见 mTOR 信号通路的激活可以促进内皮细胞的自我修复、增殖和迁移,抑制内皮细胞的自噬损伤与凋亡,从而修复损伤内皮,防止 As 的形成。

3 mTOR 信号通路中晚期促 As 作用

3.1 VSMC 异常环节中 mTOR 信号通路促 As 作用

在 As 的中晚期阶段,多种因素共同作用引起 VSMC 的增殖、迁移、变性、与凋亡,促进血管壁增厚及动脉斑块形成,这是 As 发生发展的关键环节。mTOR 信号通路的激活与 VSMC 的异常增殖、迁移、纤维化、凋亡等过程密切相关,因而抑制 mTOR 信号通路对延缓 As 中晚期的发展具有重要作用。

有研究发现,mTOR 激活可以促进细胞周期转换,促进巨噬细胞和平滑肌细胞增殖、迁移至血管内皮下层,这奠定了炎症发生的基础,加速了 As 的进展。实验证实雷帕霉素作为 mTOR 抑制剂可通过抑制 VSMC 增殖与迁移,阻止 As 斑块的形成。雷帕霉素可用于血管支架的涂层,阻止 VSMC 反应性增殖以预防冠状动脉再狭窄^[9]。姜黄素可通过下调 PI3K/Akt 通路抑制 VSMC 增殖与迁移,姜黄素已用于生物可吸收支架,对 PCI 术后再狭窄及支架内血栓起到抗增殖及预防作用^[10]。有研究显示,经 5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸干预激活的 AMPK

可以抑制血清条件下大鼠 VSMC 增殖,其机制是激活的 AMPK 通过 AMPK/mTOR 信号通路影响 VSMC 内 mTOR 的表达及其活性^[11]。综上所述,抑制 mTOR 信号通路的活化可以有效防止 VSMC 的增殖、迁移,阻止斑块的形成,防止 As 的发展。

3.2 巨噬细胞自噬环节中 mTOR 信号通路促 As 作用

巨噬细胞在 As 的进展中扮演着不可或缺的角色,荷脂的巨噬细胞能分泌许多生长因子及炎症介质,促进动脉斑块生长及炎症反应;因此巨噬细胞是影响 As 斑块进一步发展的重要因素^[12]。也有研究表明巨噬细胞自噬是影响其在 As 中生存的重要细胞分子机制,直接影响 As 的发生和发展^[13]。巨噬细胞的自噬可以稳定细胞内环境并防止细胞发生凋亡,具有稳定斑块和延缓 As 发展的作用。有研究报道巨噬细胞自噬受多种上游信号的调控,mTORC1 是其中最为重要的自噬抑制因子^[14]。因此,mTOR 信号通路能够有效调控巨噬细胞的自噬,在防止 As 进展中发挥着巨大的作用。

研究表明 mTOR 的经典抑制剂雷帕霉素可通过改善 As 斑块中巨噬细胞的功能减小 As 斑块面积,从而抑制 As 进展^[15]。mTOR 抑制剂依维莫司能选择性清除巨噬细胞,显著降低高脂饲料的大白兔 As 斑块中巨噬细胞的数量,从而防止 As 的进展。其机制是依维莫司能和 FKBP12 (FK506-binding protein-12) 结合,进而结合于 mTOR 并抑制其通路的激活^[16]。体内外研究发现,选择性抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路能够促进巨噬细胞自噬,减少巨噬细胞浸润,抑制炎症反应的发生,从而稳定 As 易损斑块,延缓 As 进程^[17]。王和峰等^[18]在研究 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 As 中巨噬细胞自噬过程影响的干预实验中发现,经康士得、雷帕霉素或 mTOR-siRNA 选择性抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路后,巨噬细胞自噬现象明显增加,巨噬细胞分泌的白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 明显降低,而干扰素 γ 的分泌显著增加,使得炎症反应明显降低,从而使 As 易损斑块变为稳定斑块。有研究表明,用 mTOR 抑制剂或 Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 配体制成的药物可抑制 mTOR 信号通路的激活,并发现这些药物能选择性诱导巨噬细胞基础水平的自噬,减少粥样斑块中巨噬细胞的数量,继而促进粥样斑块的稳定,这两种药物现已作为治疗 As 的实验性药物^[19-20]。可见 mTOR 信号通路的抑制可以促使巨噬细胞发生自噬,从而减少巨噬细胞浸润,稳定 As 易损斑块,延缓 As 的发展。

4 mTOR 抑制剂及其临床应用

对 mTOR 抑制剂的研究,不仅为研究 mTOR 信号通路提供了重要的方向,还为 mTOR 靶向治疗的研究提供了很多方向。mTOR 抑制剂主要包括雷帕霉素及其衍生物(主要有替西罗莫司、依维莫司、Deforolimus^[21])。雷帕霉素是一种大环内酯类化合物,可以抗真菌、治疗器官移植免疫反应等,但是雷帕霉素在短期效应中只作用于 mTORC1,而不作用于 mTORC2。目前,mTORC1/2 的抑制剂已经在体内外有了很多新的研究,如 mTOR 激酶抑制剂 PP242、PP30、Ku-0063794、WAY-600、WAY-687 及 WAY-354 等小分子物质;还有其他一些小分子抑制剂,包含一些 PI3K/mTOR 双重抑制剂,如 GDC0980、PF04691502、GSK2126458、GNE477、PWT33597 及 DS7423 等;还有一些中药单体提取物,如姜黄素、白藜芦醇等,它们也可以直接或间接抑制 mTOR 信号通路,临床前的实验研究发现这些药物对心血管疾病和抗癌治疗有非常重要的意义,其中部分抑制剂已经进入了临床试验阶段^[22-27]。mTOR 抑制剂在心脏移植及药物涂层支架方面的应用取得了一定的进展,但在药物长期效果及副作用方面仍需进一步研究。例如,依维莫司临床应用引起的不良反应(主要有感染、胃炎、皮疹、腹泻、疲倦、口腔炎、贫血等症状)会导致部分患者不能耐受副作用而终止治疗^[28];雷帕霉素被广泛地用来洗脱支架,但是其抑制平滑肌细胞增殖的同时也抑制了内皮细胞的增殖、迁移与修复,从而限制了内膜的修复,这为其在临床的运用造成了一定的限制性。因此,mTOR 抑制剂在临床是否能发挥广泛作用还需大量的实验研究和临床研究来验证。

5 结 语

综上所述,有效调控 mTOR 信号通路的活化或抑制在 As 进展中具有抑制内皮细胞凋亡、VSMC 增殖、迁移和促进内皮细胞修复、巨噬细胞自噬等多方面的效应。在 As 的治疗中,早期应当保持 mTOR 信号通路的激活,抑制内皮细胞凋亡,保护血管内皮的完整性,从源头上防止 As 的发生,中晚期应当给予 mTOR 信号通路适当的抑制,促进巨噬细胞自噬,减少平滑肌细胞的迁移与增殖,减缓斑块的发展,促进斑块的稳定,从而达到有效防治 As 的目的。因此,针对 mTOR 在 As 发生发展中的不同作用靶点,深入研究 mTOR 信号通路在 As 发病机制中的

作用,优化、改造原有药物,研制、开发新的药物,分期调控 mTOR 信号通路,将为临床防治 As、降低心血管疾病的发生展现广阔的前景。

[参考文献]

- [1] Bai X, Jiang Y. Key factors in mTOR regulation[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67 (2): 239-253.
- [2] Bhaskar PT, Hay N. The two TORCs and Akt[J]. Dev Cell, 2007, 12: 487-502.
- [3] Martin DE, Hall MN. The expanding signaling network[J]. Curr Opin Cell Biol, 2005, 17: 158-166.
- [4] 张慧敏,韩雅玲,陶杰,等.雷帕霉素对内皮细胞迁移和血管内皮生长因子表达的影响[J].现代生物医学进展,2011,22: 4209-211.
- [5] 刘海涛.雷帕霉素抑制内皮细胞增殖和迁移:PI3K/Akt/mTOR/p70S6K 信号通路的作用[D].第四军医大学,2010.
- [6] Suzuki K, Tanaka S, Yanagi K, et al. Epalrestat induces cell proliferation and migration in endothelial cells via mTOR activation through PI3/Akt signaling[J]. Diabetology International, 2014, 5 (2): 105-111.
- [7] Lin S, Shao NN, Fan L, et al. Effect of microRNA-101 on proliferation and apoptosis of human osteosarcoma cells by targeting mTOR[J]. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2014, 34 (6): 889-895.
- [8] 彭楠.靶向 mTORC1 的新型丁内酯衍生物 3BDO 抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞自噬和 ApoE^{-/-}小鼠的动脉粥样硬化[D].山东大学,2014.
- [9] 陈正军,黄翔.PI3K 信号通路及其抑制剂抗恶性肿瘤的研究进展[J].实用医院临床杂志,2011,8 (3): 140-143.
- [10] 朱政,孙守刚,许广莉,等.大鼠颈动脉球囊损伤后平滑肌细胞 mTOR-P70S6K 表达[J].中国老年学杂志,2010,15: 2171-173.
- [11] 张萌,吴峻,王玮,等.AMPK 经过 mTOR 途径对大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响[J].山东大学学报(医学版),2010,48 (6): 17-21.
- [12] 陈孔,曾高峰,唐朝克.巨噬细胞增殖和凋亡与动脉粥样硬化[J].中国动脉硬化杂志,2014,22 (9): 965-969.
- [13] Liao X, Sluimer JC, Wang Y, et al. Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis[J]. Cell Metab, 2012, 15 (4): 545-553.
- [14] 许秋莲,杨阳,田野.巨噬细胞自噬在动脉粥样硬化中的作用[J].中国动脉硬化杂志,2016,24 (1): 97-100.
- [15] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. Nature, 2010, 464 (7293): 1357-361.
- [16] 郭凤霞,危当恒.自噬与动脉粥样硬化[J].生命的化学,2013,33 (4): 461-465.
- [17] Velikkakath AK, Nishinura T, Oita E, et al. Mammalian Atg2 proteins are essential for autophagosome formation and important for regulation of size and distribution of lipid droplets[J]. Mol Biol Cell, 2012, 23 (5): 896-909.

(下转第 1278 页)

- osteoprotegerin or receptor activator of nuclear factor- κ B ligand mediate the association between bone and coronary artery calcification[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (4): 2 009-012.
- [30] Kang YH, Jin JS, Son SM. Long term effect of high glucose and phosphate levels on the OPG/RANK/RANKL/TRAIL system in the progression of vascular calcification in rat aortic smooth muscle cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2015, 19 (2): 111-118.
- [31] Kelesidis T, Currier JS, Yang OO, et al. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin pathway in cardiovascular and bonedisease associated with HIV infection [J]. *AIDS Rev*, 2014, 16 (3): 123-133.
- [32] López-Pousa A, Broto JM, Garrido T, et al. Giant cell tumour of bone: new treatments in development[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17 (6): 419-430.
- [33] Roux S. New treatment targets in osteoporosis[J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77 (4): 222-228.
- [34] Byon CH, Sun Y, Chen J, et al. Runx2-upregulated receptor activator of nuclear factor κ B ligand in calcifying smooth muscle cells promotes migration and osteoclastic differentiation of macrophages [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (6): 1 387-396.
- [35] Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF- κ B ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175 (2): 473-478.
- [36] Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 (2): 450-457.
- [37] Di Bartolo BA, Schoppet M, Mattar MZ, et al. Calcium and osteoprotegerin regulate IGF1R expression to inhibit vascular calcification[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91 (3): 537-545.
- [38] Ovchinnikova O, Gylfe A, Bailey L, et al. Osteoprotegerin promotes fibrous cap formation in atherosclerotic lesions of ApoE-deficient mice-brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (10): 1 478-480.
- [39] Hofbauer LC, Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification[J]. *Lancet*, 2001, 358 (9278): 257-259.
- [40] Candido R, Toffoli B, Corallini F, et al. Human full-length osteoprotegerin induces the proliferation of rodent vascular smooth muscle cells both in vitro and in vivo[J]. *J Vasc Res*, 2010, 47 (3): 252-261.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 1272 页)

[参考文献]

- [18] 王和峰, 翟纯刚, 庞文会, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在巨噬细胞自噬及动脉粥样硬化斑块不稳定中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29 (3): 390-397.
- [19] Martinet W, De Loof H, De Meyer GRY. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233 (2): 601-607.
- [20] Martinet W, De Meyer I, Verheye S, et al. Drug-induced macrophage autophagy in atherosclerosis: for better or worse[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108 (1): 321.
- [21] 李进, 邹祥. 雷帕霉素及其衍生物开发现状、作用机制及生物合成研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2011, 36 (11): 806-813.
- [22] Guertin DA, Sabatini DM. The pharmacology of mTOR inhibition [J]. *Sci Signal*, 2009, 2 (67): 20-24.
- [23] Zhang YJ, Duan Y, Zheng XF. Targeting the mTOR kinase domain: the second generation of mTOR inhibitors[J]. *Drug Discov Today*, 2011, 16 (7-8): 325-331.
- [24] Schenone S, Brullo C, Musumeci F, et al. ATP-competitive inhibitors of mTOR: an update[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18 (20): 2 995-3 014.
- [25] Babcock JT, Quilliam LA. Rheb/mTOR activation and regulation in cancer: novel treatment strategies beyond rapamycin[J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12 (8): 1 223-231.
- [26] 陈颖, 韩进松, 宋云龙, 等. PI3K-mTOR 双重小分子抑制剂的研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2014, 32(5): 332-336.
- [27] 张慧锋, 李妍, 白雪, 等. mTOR 信号通路及其抑制剂的研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2013, 40 (2): 36-41.
- [28] 黄平, 丁惠萍, 任华益. mTOR 抑制剂依维莫司在肿瘤治疗中的临床应用[J]. *肿瘤药学*, 2013, 3 (6): 422-425.
- (此文编辑 文玉珊)