

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.20.011

文章编号: 1005-8982 (2021) 20-0058-06

骨科疾病专题·综述

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在骨关节炎中的作用

李田洋¹, 郑曙光²

(1. 贵州中医药大学 基础医学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州中医药大学
第一附属医院, 贵州 贵阳 550002)

摘要: 骨关节炎(OA)是常见的骨关节疾病,是导致疼痛和致残的主要病因,主要影响膝、髋、腕、脊柱等关节。OA发病机制尚不清楚。PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控细胞的生长、分化、迁移、血管生成和代谢,是体内调节细胞凋亡、自噬的重要通路。最近有研究发现PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与了OA的发生、发展。笔者查阅相关文献后拟从PI3K/Akt/mTOR 信号通路对OA作用机制研究的新进展进行综述,以期对OA的防治提供新思路。

关键词: 骨关节炎;炎症;细胞凋亡

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

Role of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in osteoarthritis

Tian-yang Li¹, Shu-guang Zheng²

(1. School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550002, China)

Abstract: Osteoarthritis (OA) is the most common form of joint disease, and is the leading cause of pain and disability by affecting knee, hip, wrist, spine and other joints. However, the pathogenesis of osteoarthritis is still unclear. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway regulates cell growth, differentiation, and migration, as well as angiogenesis and metabolism, and is also essential for apoptosis and autophagy. Recent studies have found that PI3K/Akt/mTOR signaling pathway is involved in the occurrence and development of osteoarthritis. This paper reviews the research progress on the roles of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in osteoarthritis, aiming to provide novel ideas for the prevention and treatment of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis; inflammation; apoptosis

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨软化剥脱、软骨下骨密度增加及关节间隙变窄为特征的慢性退行性疾病。其主要表现为关节疼痛、僵硬和活动受限,伴有少量积液和不同程度的局部炎症^[1]。OA影响全球3亿多人,目前我国患病率约为15%,不同地区之间存在差异,中老年患者的女性发病率明显高于男性^[2-3]。其致畸率、致残率较高,严重影响患者的日常生活,给患者家庭和

社会带来巨大的经济负担。其发病机制较为复杂,可能与年龄、肥胖、性别、炎症、和损伤等因素有关^[4]。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路在细胞中广泛存在,在调控细胞增殖、凋亡、自噬、血管生成等方面起着重要作用^[5]。有研究显示PI3K/Akt/mTOR通路在OA的发生、发展

收稿日期: 2021-05-31

中扮演重要角色^[6]。本文就近年来关于 PI3K/Akt/mTOR 通路在 OA 中的分子机制研究进展做一综述。以期对 OA 防治提供新的思路。

1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 是体内最重要的细胞内通路之一, 参与调控细胞周期的各个环节如细胞的生长、分化、代谢和细胞骨架重组等。胰岛素受体酪氨酸激酶 (insulin resistance, InsR)、胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor-1 receptors, IGF-1R)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、血小板衍生生长因子受体 (platelet derived growth factor-1 receptors, PDGF-R)、G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 等均可激活 PI3K/Akt/mTOR 通路^[7]。

1.1 PI3K

PI3K 是由催化亚基 p110 和调节亚基 p85 构成的异源二聚体。根据 p110 亚基的结构和底物分子的不同 PI3K 分为 I 型、II 型和 III 型。I 型研究最为广泛, 分为 IA 和 IB。与 p85 结合形成二聚体的为 IA 亚类, 包括催化亚基 p110 α 、p110 β 、p110 δ 和调节亚基 p85 α 、p85 β 、p55 γ ; 不与 p85 结合的为 IB 亚类, 包括调节性亚基 p101 和催化亚基 p110 γ ^[8]。可由生长因子、细胞因子、受体酪氨酸激酶和 GPCRs 激活或 RAS 蛋白直接激活^[9]。激活后 PI3K 催化产生二磷酸磷脂酰肌醇 (PIP2), PIP2 磷酸化磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP3)。PIP3 与下游含 Pleckstrin (PH) 结构域的靶分子结合并活化。人第 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物 (PTEN) 通过 PIP3 去磷酸化为 PIP2, 并抑制 PI3K 的活性, 对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路进行负向调节^[10]。

1.2 Akt

Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是生长因子诱导的细胞存活的关键介质。哺乳动物中 Akt 有 3 种亚型, 分别为 Akt1、Akt2、Akt3, 由有 N 端的 PH 结构域、中间激酶结构域及包含疏水基序的羧基端调节域构成。PH 结构域与 PI3K 产生的第二信使 PIP3 结合, 在 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 的苏氨酸蛋白 Thr308 位点发生磷酸化; 哺乳动物雷帕霉素复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2) 催化丝氨酸 Ser473 位点的磷酸

化并激活 Akt^[11]。该位点磷酸化后 Akt 达到完全激活。然后 Akt 进入胞质和细胞核进而继续对下游信号分子进行靶向调控, 如 mTOR、叉头转录因子、转录因子和糖原合酶激酶 3^[12]。

1.3 mTOR

mTOR 属于 PI3K 家族成员, 是 PI3K/Akt/mTOR 信号轴的重要蛋白。mTOR 有 2 种结构相似和功能不同的复合体, 哺乳动物雷帕霉素复合物 1 (mTORC1) 和哺乳动物雷帕霉素复合物 2 (mTORC2)。mTORC1 是自噬的主要负调节因子, 调节 p70 核糖体 S6 蛋白激酶 (p70S6K)、真核起始因子 4E、自噬激酶 1、转录因子 EB、激活转录因子 4、缺氧诱导因子 1 α 等蛋白的磷酸化或表达, 并介导蛋白质、脂质和核苷酸合成^[13]。mTORC2 调节 Akt、血清/糖皮质激素调节激酶、蛋白激酶 C 等的磷酸化或活性, 从而控制细胞生长、增殖、自噬和代谢^[14]。

2 PI3K/Akt/mTOR 通路对 OA 炎症反应的调节

疼痛是 OA 最突出的表现, 是各种刺激因素所引发炎症反应的结果。炎症是机体应对感染、损伤的应激反应。在 OA 发病过程中, 炎症反应持续存在。白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 是一种促进软骨降解的炎症细胞因子, 在 OA 早期 IL-1 β 便大量表达, 通过激活有丝分裂原激活的蛋白激酶、细胞外信号调节激酶和特异性蛋白 1 增加骨形态发生蛋白和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的水平, 促进关节软骨降解^[15]。LOU 等^[16]通过给小鼠注射丹皮酚, 研究其在 OA 中 IL-1 β 诱导 PI3K/Akt/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路炎症的抑制作用, 发现丹皮酚可抑制 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 活化、PI3K 和 Akt 磷酸化, 并逆转诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧化酶 2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)、MMP-1、MMP-3 和 MMP-13 的过量生产, 抑制软骨的降解。大蒜素是膳食大蒜的活性成分, 具有抗炎作用。大剂量大蒜素可以抑制软骨细胞中 IL-1 β 、一氧化氮、iNOS、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、COX-2 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 和白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 过量产生, 逆转聚集蛋白聚糖 (Aggrecan, ACAN) 和减少产生 II 型胶原蛋白^[17]。TNF- α 是巨噬细胞和单核细胞

在急性炎症过程中产生的炎症细胞因子,负责细胞内各种信号传导事件,TNF- α 可诱发细胞坏死或凋亡。罗沙替丁为H2受体拮抗剂,常用于治疗胃和十二指肠溃疡。ZE等^[18]发现罗沙替丁降低了人软骨细胞中TNF- α 诱导的I κ B激酶、 κ B抑制剂 α 、NF- κ B p65及其核易位,消除NF- κ B信号通路的激活,罗沙替丁可能是抗骨关节炎的潜在药物。ZHAO等^[19]研究发现,皮质抑素与肿瘤坏死因子受体1和肿瘤坏死因子受体2竞争性结合,抑制TNF- α 的促炎功能。另一项研究发现,柚皮苷减弱了软骨细胞中TNF- α 介导的炎症和分解代谢^[20]。

3 PI3K/Akt/mTOR 通路对 OA miRNA 的调节

miRNA是近年来发现的一类重要基因调节分子,其表达水平与骨关节炎发展进程中软骨退化变性、软骨细胞凋亡、炎症及疼痛等病理变化关系密切^[21]。CHEN等^[22]研究发现Wnt1诱导信号通路蛋白1(wnt1-induced signaling pathway protein 1, WISP1)过表达抑制软骨细胞的增殖,诱导细胞凋亡、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解,促进产生炎症细胞因子。蒲博强等^[23]研究发现苍术提取物可抑制IL-1 β 诱导的软骨细胞miR-378c的表达,上调细胞周期蛋白D1和凋亡抑制蛋白(B-cell leukemia-2, Bcl-2)蛋白表达,降低P21和Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X, Bax)蛋白表达,促进增殖活性,抑制细胞凋亡,提示苍术提取物具有成为治疗骨关节炎潜在药物。SUN等^[24]研究发现miR-4262上调促进TNF- α 诱导的细胞损伤,抑制软骨细胞自噬,沉默调节蛋白1型的过表达可以逆转miR-4262对TNF- α 处理的软骨细胞的作用,这一过程可能是由PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活介导的。ZHANG等^[25]的一项临床研究显示OA患者的miR-132表达水平下降,通过PTEN/PI3K/Akt信号通路促进Bax的表达,激活半胱氨酸蛋白酶-3/9,增加炎症因子降低软骨细胞的细胞增殖并诱导细胞凋亡;相反,miR-132过表达提高细胞增殖,降低了软骨细胞的凋亡。LU等^[26]研究发现,OA患者的软骨细胞和软骨组织中的miR-218-5p明显上调,抑制miR-218-5p可提高2型胶原 α 1链基因和ACAN的表达,降低血小板结合蛋白基序的解聚蛋

白样金属蛋白酶(ADAMTS-5)和MMP-13的表达,故认为miR-218-5p是通过调节PI3K/Akt/mTOR信号传导而引起软骨破坏的新型诱导剂。

4 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 OA 软骨细胞凋亡的调节

细胞凋亡又称程序性细胞死亡,正常的凋亡是细胞更新,免疫系统正常的运行,维持内环境稳定的重要机制,凋亡失调可诱发多种疾病。近来研究表明PI3K/Akt在OA软骨细胞凋亡中起着重要作用^[6]。中药的一些活性成分通过调节PI3K/Akt/mTOR通路而表现出抗软骨细胞凋亡作用,对OA有良好的疗效。WU等^[27]研究发现红景天苷通过抑制PI3K/Akt可促进软骨细胞增殖,抑制IL-1 β 诱导的细胞凋亡和炎症,并清除软骨细胞的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮,在软骨细胞中上调Bcl-2,下调Bax,抑制Caspase-3/Caspase-9的产生和PI3K、Akt的磷酸化,延缓OA的发生、发展。三七总皂苷(PNS)是从三七体育植物中提取的活性提取物。PNS具有抗炎、抗氧化和抗衰老的药理作用。ZHANG等^[28]研究发现,PNS显著抑制了OA软骨细胞的衰老和凋亡,在PNS处理的OA软骨细胞中,自噬相关蛋白和Bcl-2的表达水平显著增加,而Bax和Caspase-3的表达水平降低,MMP-3和MMP-13表达降低,抑制II型胶原蛋白的降解,从而减弱了OA中的软骨破坏。PNS可通过抑制PI3K/Akt途径来保护骨关节炎软骨细胞免于衰老和凋亡,从而延迟关节软骨的降解。马钱苷是山茱萸和马钱子主要活性成分。YANG等^[29]研究发现马钱苷降低OA软骨细胞中Bax和Caspase-3的表达,增强Bcl-2的表达,减少IL-1 β 诱导的MMP-3、MMP-13以及ADAMTS-4、ADAMTS-5的释放,延缓ECM分解代谢。WU等^[30]研究发现,反式肉桂醛处理的IL-1 β 诱导的软骨细胞中IL-8、TNF- α 和PGE2的蛋白质水平显著降低。此外,随着反式肉桂醛浓度的增加,IL-1 β 诱导的软骨细胞中MMP-13、INOS、COX-2和ADAMTS-5的mRNA表达以及Akt和PI3K的磷酸化明显降低,反式肉桂醛通过PI3K/Akt途径抑制软骨细胞IL-1 β 诱导的炎症反应,提示反式肉桂醛可能是骨关节炎的潜在治疗剂。

5 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 OA 自噬的调节

自噬又被称为Ⅱ型程序性细胞死亡, 主要作用是利用溶酶体降解自身受损的细胞器和生物大分子, 保护生物体免受正常或病理性衰老, 是维持细胞内稳态的关键途径。自噬参与了软骨细胞代谢, 激活自噬可以抑制软骨细胞凋亡, 延缓细胞衰老和死亡, 从而延缓骨关节炎的进展。HUANG 等^[31]发现阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可促进大鼠关节软骨细胞自噬, 减轻炎症反应, 证明肾母细胞瘤过表达因子通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 改善 IL-1 β 诱导的分解代谢、软骨基质降解, 促进自噬。WU 等^[32]研究发现硫化氢可通过 ROS 介导的 PI3K/Akt/mTOR 级联反应, 降低细胞凋亡, 促进自噬。自噬基因是酵母自噬蛋白的哺乳动物直系同源物, 在自噬过程中起着核心作用, 它与辅助因子相互作用以调节脂质激酶 Vps-34 蛋白, 促进 Beclin 形成 1-Vps34-Vps15 核心复合物, 从而诱导自噬^[33]。微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)是酵母 Atg8 的哺乳动物直系同源物, 是促成自噬主要步骤的关键蛋白。ZHANG 等^[34]研究发现 Akt 激活和自噬诱导后, Beclin-1 和 LC3 II/LC3 I 蛋白水平显著升高, 对细胞凋亡显著抑制。TAKAYAMA 等^[35]在小鼠 OA 模型局部关节内注射雷帕霉素, 可以降低 mTOR、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、COL10A1 和 MMP-13 的表达, 激活 LC3, 雷帕霉素的局部关节内注射可能是预防 OA 的潜在疗法。Torin1 是一种可引起自噬的 mTOR 特异性抑制剂, 与雷帕霉素相似^[36]。CHENG 等^[37]研究显示在兔关节腔内注射 Torin1 导致软骨细胞中 Beclin-1 和 LC3 表达增加, MMP-13 和 VEGF 的表达降低, 显著降低了 OA 诱导后关节软骨的变性。CHEN 等^[38]研究发现, 异补骨脂素可显著提高 LC3-II 和溶酶体相关膜蛋白 1 的表达, 显著降低 p62/SQSTM1 的表达; 认为补骨脂素通过促进自噬通量改善软骨细胞凋亡。LI 等^[39]研究显示, 黄芩苷通过上调自噬标志物 Beclin-1 的表达和 LC3 II/LC3 I 比例并促进自噬通量, 增加自噬保护人 OA 软骨细胞免于 IL-1 β 诱导的细胞凋亡和 ECM 降解。杨阳等^[40]提取了正常大鼠软骨细胞进行体外培养, 并用脂多糖诱导软骨细胞自噬, 发现白杨素可以下调

Beclin-1 和 LC3 II 的表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 从而保护软骨细胞; 其研究只表明在白杨素可以抑制正常软骨细胞自噬, 未进行 OA 软骨细胞模型的实验。虽然, 目前认为自噬对软骨细胞具有细胞保护作用, 自噬减少与衰老和 OA 发病有关, 但其效果受诸多条件的影响。因此, 需要对自噬进行更深入的研究, 以确定其对细胞存活和死亡的影响。

6 总结与展望

PI3K/Akt/mTOR 是一个复杂的信号通路, 由多个调控因子和效应因子组成。OA 作为常见的关节疾病, 因其高致畸率、致残率给社会带来了较大的经济负担。但由于其发病机制较为复杂, 除了晚期关节置换外尚无有效药物或者手段逆转关节的退变。在临床上通过在 OA 发病早期检测 PI3K/Akt/mTOR 的表达来判断病情发生、发展。对其进行尽早的干预治疗, 对延缓关节退化进程和患者后期关节功能恢复有着重要的意义。但 PI3K/Akt/mTOR 在 OA 发病中的生理病理阶段中的作用尚不清楚。PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 OA 发病中的重要作用可能为治疗 OA 提供新的靶点。阐述清楚 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 OA 发病中的具体的分子机制及与其他信号通路是如何相互作用, 让以 PI3K/Akt/mTOR 信号通路为基础的 OA 治疗变得安全有效, 是未来需要解决的问题。

参考文献:

- [1] LOESER R F, GOLDRING S R, SCANZELLO C R, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1697-1707.
- [2] KLOPPENBURG M, BERENBAUM F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(3): 242-248.
- [3] 潘炳, 周颖芳, 方芳, 等. 骨性关节炎的国内外研究现状及治疗进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(05): 861-865.
- [4] GLYN-JONES S, PALMER A J R, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9991): 376-387.
- [5] ERSAHIN T, TUNCBAG N, CETIN-ATALAY R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway[J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(7): 1946-1954.
- [6] SUN K, LUO J H, GUO J C, et al. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: a narrative review[J]. *Osteoarthritis*

- Cartilage, 2020, 28(4): 400-409.
- [7] NOOROLYAI S, SHAJARI N, BAGHBANI E, et al. The relation between PI3K/Akt signalling pathway and cancer[J]. *Gene*, 2019, 25(698): 120-128.
- [8] FAES S, DORMOND O. PI3K and Akt: unfaithful partners in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 21138-21152.
- [9] XIE Y B, SHI X F, SHENG K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 783-791.
- [10] YANG J, NIE J, MA X L, et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 26.
- [11] YUDUSHKIN I. Control of Akt activity and substrate phosphorylation in cells[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(6): 1115-1125.
- [12] BLOEDJES T A, de WILDE G, MAAS C, et al. Akt signaling restrains tumor suppressive functions of FOXO transcription factors and GSK3 kinase in multiple myeloma[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(17): 4151-4164.
- [13] PAL B, ENDISHA H, ZHANG Y, et al. mTOR: a potential therapeutic target in osteoarthritis[J]. *Drugs R D*, 2015, 15(1): 27-36.
- [14] HUANG S. mTOR signaling in metabolism and cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2278.
- [15] CHIEN S Y, TSAI C H, LIU S C, et al. Noggin inhibits IL-1 β and BMP-2 expression, and attenuates cartilage degeneration and subchondral bone destruction in experimental osteoarthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 927.
- [16] LOU Y, WANG C, TANG Q, et al. Paeonol inhibits IL-1 β -induced inflammation via PI3K/Akt/NF- κ B pathways: in vivo and vitro studies[J]. *Inflammation*, 2017, 40(5): 1698-1706.
- [17] QIAN Y Q, FENG Z H, LI X B, et al. Downregulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling with allicin for ameliorating the progression of osteoarthritis: in vitro and vivo studies[J]. *Food Funct*, 2018, 9(9): 4865-4875.
- [18] ZE R, WANG S, XIE M, et al. Roxatidine attenuates degradation of extracellular matrix[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1156-1160.
- [19] ZHAO Y T, LI Y G, QU R, et al. Cortistatin binds to TNF- α receptors and protects against osteoarthritis[J]. *E Bio Medicine*, 2019, 41: 556-570.
- [20] ZHAO Y P, LI Z, WANG W H, et al. Naringin protects against cartilage destruction in osteoarthritis through repression of NF- κ B signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2016, 39(1): 385-392.
- [21] 王伟康, 刘晓冬, 周长林, 等. miRNAs在骨关节炎发生发展中的调控作用[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(35): 5709-5715.
- [22] CHEN S J, LI B. MiR-128-3p post-transcriptionally inhibits WISP1 to suppress apoptosis and inflammation in human articular chondrocytes via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: DOI: 10.1177/0963689720939131.
- [23] 蒲博强, 邢晓伟, 郭祥. 苍术提取物通过调控 miR-378c 影响 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(2): 167-173.
- [24] SUN W C, LI Y T, WEI S Z. miR-4262 regulates chondrocyte viability, apoptosis, autophagy by targeting SIRT1 and activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in rats with osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 1119-1128.
- [25] ZHANG W, HU C F, ZHANG C, et al. MiRNA-132 regulates the development of osteoarthritis in correlation with the modulation of PTEN/PI3K/Akt signaling[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 175.
- [26] LU J, JI M L, ZHANG X J, et al. MicroRNA-218-5p as a potential target for the treatment of human osteoarthritis[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(12): 2676-2688.
- [27] WU M Z, HU R, WANG J W, et al. Salidroside suppresses IL-1 β -induced apoptosis in chondrocytes via phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)/Akt signaling inhibition[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5833-5840.
- [28] ZHANG Y B, CAI W S, HAN G T, et al. Panax notoginseng saponins prevent senescence and inhibit apoptosis by regulating the PI3K-Akt-mTOR pathway in osteoarthritic chondrocytes[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4): 1225-1236.
- [29] YANG Y, GU Y T, ZHAO H, et al. Loganin attenuates osteoarthritis in rats by inhibiting il-1 β -induced catabolism and apoptosis in chondrocytes via regulation of phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)/Akt[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4159-4168.
- [30] WU J R, ZHONG W J, CHEN Z D, et al. The protective impact of trans-cinnamaldehyde(TCA) against the IL-1 β induced inflammation in in vitro osteoarthritis model by regulating PI3K/Akt pathways[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2020, 58(4): 264-271.
- [31] HUANG X J, NI B W, MAO Z K, et al. NOV/CCN3 induces cartilage protection by inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7525-7534.
- [32] WU D D, ZHONG P Y, WANG Y Z, et al. Hydrogen sulfide attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and promoting autophagy via reactive oxygen species/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 585860.
- [33] KANG R, ZEH H J, LOTZE M T, et al. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(4): 571-580.
- [34] ZHANG Q B, LAI S X, HOU X Y, et al. Protective effects of PI3K/Akt signal pathway induced cell autophagy in rat knee joint cartilage injury[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 762-770.
- [35] TAKAYAMA K, KAWAKAMI Y, KOBAYASHI M, et al. Local intra-articular injection of rapamycin delays articular cartilage degeneration in a murine model of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(6): 482.

- [36] THOREEN C C, CHANTRANUPONG L, KEYS H R, et al. A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation[J]. *Nature*, 2012, 485(7396): 109-113.
- [37] CHENG N T, GUO A, CUI Y P. Intra-articular injection of Torin 1 reduces degeneration of articular cartilage in a rabbit osteoarthritis model[J]. *Bone Joint Res*, 2016, 5(6): 218-224.
- [38] CHEN Z, LI C, QIAN Y H, et al. Enhancement of autophagy flux by isopsoralen ameliorates interleukin-1 β -stimulated apoptosis in rat chondrocytes[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(2): 179-192.
- [39] LI Z, CHENG J Q, LIU J S. Baicalin protects human OA chondrocytes against IL-1 β -induced apoptosis and ECM degradation by activating autophagy via miR-766-3p/aifm1 axis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2645-2655.
- [40] 杨阳, 何宇, 史于传, 等. 白杨素通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 LPS 诱导的软骨细胞自噬[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(5): 662-668.
- (李科 编辑)
- 本文引用格式:** 李田洋, 郑曙光. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在骨关节炎中的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(20): 58-63.
- Cite this article as:** LI T Y, ZHENG S G. Role of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in osteoarthritis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(20): 58-63.