

# P13K/AKT/mTOR 信号通路 在椎间盘退变中的相关作用机制研究进展\*

孙凤歧, 温少瑾, 范有福, 雒永生

甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

**[摘要]** 磷脂酰肌醇三羟基激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin, P13K/AKT/mTOR)信号通路是椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)中重要的信号通路之一, 并与髓核细胞功能和代谢有着密切关系, 在IDD的发生和发展中起着重要作用。现对IDD中的P13K/AKT/mTOR信号通路及其相关中医药作用展开论述, 总结P13K/AKT/mTOR通路在IDD中的相关作用机制, 并综述以该通路为靶点的中医药研究进展, 以期阐明中医药干预P13K/AKT/mTOR信号通路对IDD的作用机制, 为中医药治疗IDD提供新思路和新方法。

**[关键词]** 椎间盘退变; P13K/AKT/mTOR信号通路; 髓核细胞; 中药

**[中图分类号]** R274.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)04-0106-05

## Research Progress on P13K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Intervertebral Disc Degeneration

SUN Fengqi, WEN Shaojin, FAN Youfu, LUO Yongsheng

Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

**Abstract** Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin (P13K/AKT/mTOR) signaling pathway, one of the important signaling pathways of intervertebral disc degeneration (IDD), is closely related to the function and metabolism of nucleus cells, playing an vital role in the incidence and development of IDD. The article stated P13K/AKT/mTOR signaling pathway in IDD and the relevant TCM effects by summarizing the relevant mechanism of P13K/AKT/mTOR signaling pathway in IDD, and research progress of TCM with the pathway as the targets, so as to illustrate the mechanism of TCM intervention on IDD via P13K/AKT/mTOR signaling pathway, which could provide new thinking and ideas for TCM therapy of IDD.

**Keywords** intervertebral disc degeneration; P13K/AKT/mTOR signaling pathway; nucleus pulposus cells; herbs

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)是一种慢性、复杂、多因素的肌肉骨骼疾病, 其特征是髓核细胞数量减少, 细胞外基质合成和降解之间的失衡, 以及组织结构的破坏。IDD的进行性发展导致椎间盘吸收和分散脊柱压力负荷的能力丧失, 导致脊柱稳定性降低和腰痛症状, 严重影响工作生活<sup>[1]</sup>。针对IDD, 目前治疗主要包括保守、药物及手术治疗等措施, 都不能达到很好的疗效, 通过早期干预防治IDD, 已成为目前研究的热点<sup>[2]</sup>。近年来, 中医药因其早期干预治疗IDD的良好效果和微小的毒副作用而备受瞩目。目前, 研究表明磷脂酰肌醇三羟基激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin, P13K/AKT/

mTOR)信号通路在IDD中起着重要的作用<sup>[3]</sup>。因此, 现就P13K/AKT/mTOR信号通路在IDD中的作用, 以及中医药通过该通路对IDD的治疗作用机制的研究现状展开论述, 为优化中医药治疗IDD提供更多的参考。

### 1 IDD的发生机制

椎间盘作为连接着上下椎体的一种重要纤维软骨结构, 具有缓冲减震、维持脊柱弯曲度及椎体活动度等多种功能<sup>[4]</sup>。椎间盘由三部分组成: 髓核、纤维环和软骨终板。正常的髓核位于椎间盘中心区域, 是乳白色半透明胶状体, 富于弹性, 在两软骨板与纤维环之间, 是软骨细胞和蛋白多糖黏液样基质构成的弹性胶冻物质<sup>[5]</sup>。髓核的营养主要由椎体-软骨终板-髓核的椎间盘途径供给。人体的髓核与两个椎体的上下软骨终板及髓核周

围的纤维环共同形成一个能够对抗重力和张力的闭合缓冲系统。髓核在整个脊柱的运动中犹如轴承的滚珠在起支点作用,髓核在受到外力作用时会力量均匀地传递到纤维环四周,避免椎间盘的某一部位因受到的力量过大而损伤,从而维持椎间盘的结构和功能。

IDD是一种复杂的病理过程,随着退变的发生,椎间盘会出现老化、骨化等问题,最后引起腰椎不同程度失稳和功能下降。涉及椎间盘水分失衡、纤维环结构改变、细胞凋亡和炎症反应、氧化应激损伤及遗传因素等多种细胞和分子机制。髓核衰老和功能受损也会导致椎间盘结构和功能发生变化<sup>[2]</sup>,髓核细胞自噬也是IDD发生的重要病理机制之一,在IDD中起着重要作用。髓核细胞凋亡(细胞的活性和数量下降)以及髓核细胞外基质(包括蛋白聚糖和胶原蛋白)的减少被认为是椎间盘退变的主要原因<sup>[6]</sup>。受衰老、高糖、营养缺乏和炎症因子等因素的影响,椎间盘中的细胞稳态被破坏,出现促炎因子水平升高、蛋白多糖和胶原纤维分泌减少<sup>[7]</sup>、细胞加速凋亡、衰老相关因子表达增加、细胞外基质降解等<sup>[8-9]</sup>。促炎细胞因子血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 $1\alpha$ (interleukin- $1\alpha$ , IL- $1\alpha$ )、IL- $1\beta$ 、IL-6和IL-17水平升高促进细胞外基质降解、趋化因子产生和IDD细胞表型变化。由此产生的代谢反应的不平衡导致髓核组织的退化。趋化因子在退化性椎间盘中释放后可以促进免疫细胞的浸润和活化,进一步促进炎症级联反应的发生。此外,在椎间盘和免疫细胞中产生的神经源性因子可以诱导背根神经节中疼痛相关阳离子通道的表达,而这些离子通道的去极化可能会促进椎间盘源性和神经根性疼痛产生,并加强细胞因子介导的退化性级联反应,在退化性椎间盘组织中增加并介导髓核细胞凋亡<sup>[10]</sup>。

## 2 P13K/AKT/mTOR信号通路与IDD

P13K/AKT/mTOR通路在细胞的生命周期中扮演着重要的调控角色,其参与了细胞的生长、增殖和存活,同时也参与细胞周期的控制。具体来说,该通路不仅能够刺激蛋白合成和核酸合成,促进细胞的生长和增殖,同时还能够抑制细胞凋亡,维持细胞的存活。此外,P13K/AKT/mTOR通路还参与调控葡萄糖代谢、脂质合成和氨基酸转运等细胞代谢过程。该通路的异常激活与多种退化性疾病及代谢性疾病的发生和发展密切相关,例如,P13K/AKT/mTOR通路的异常激活可以促进肿瘤细胞的生长、增殖和转移<sup>[11-12]</sup>。

研究证明,P13K/AKT信号通路也涉及细胞自噬、氧化应激损伤、增殖以及衰老过程<sup>[13]</sup>,P13K/AKT信号通路的激活和负调控是IDD的关键因素<sup>[14]</sup>,该信号通路作为一种主要的细胞内炎症通路,与髓核细胞的增殖和凋亡有着密切关系,在IDD的发生和发展中起着重要作用。近年来,研究者开始关注P13K/AKT/mTOR通路在IDD中的作用。研究表明,该通路与髓核细胞的状态和功能有关,激活这一信号通路可以促进细胞生长和蛋白质合成,为细胞提供抗凋亡基础<sup>[15]</sup>。

调节亚基p85和催化亚基p110构成的异源二聚体通常认为是P13K,AKT是一种由N端含PH结构域、中心激酶结构域和含有疏水基的C端调节结构域组成的蛋白激酶,该蛋白激酶具有连接丝氨酸/苏氨酸激酶磷酸化和酪氨酸磷酸化的作用,同时也是P13K下游主要的靶蛋白激酶,是细胞生长、存活和葡萄糖代谢的重要调节因子<sup>[16-17]</sup>。当P13K激活后,可以使细胞膜上的磷脂酰肌醇磷酸化,从而改变AKT的蛋白结构,激活AKT。激活的AKT通过磷酸化作用于下游一系列底物,如含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶9(Caspase-9)、B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子(Bcl-xL/Bcl-2 associated death promoter, BAD)、核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、哺乳动物mTOR等,进而调节控制细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移<sup>[18-19]</sup>。mTOR是一个通过几种细胞刺激来激活并控制细胞的基本功能的关键激酶,其能够调节髓核细胞自噬,即可通过抑制mTOR信号通路来诱导自噬。自噬在细胞能量和营养供应不足时发生,细胞降解一些次要的蛋白及多余的细胞器来供给能量和物质。而一些中药能通过抑制mTOR的活性来减少细胞的增殖和分泌,从而减轻椎间盘的退变<sup>[20-21]</sup>。激活的AKT可磷酸化mTOR的多种底物,其中包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷酸化酶及抑制剂的亚单位(TORC1和TORC2)等。MTORC1和MTORC2是酶复合物,分别由目标蛋白酶抑制剂雷帕霉素敏感的调节蛋白和核氏蛋白样激酶(regulatory-associated protein of mTOR, RAPTOR)组成。mTOR底物复合物的易位需要一个包含ATG6或其哺乳动物同源物Beclin 1的复合物,该复合物招募III类P13K。mTORC1由mTOR、Raptor(mTOR调节相关蛋白)、PRAS40(AKT底物)和Deptor(mTOR相互作用蛋白)组成,其对细胞质氨基酸水平高度敏感,通过抑制自噬来调节细胞周期与代谢<sup>[22]</sup>。另一方面,P53基因组的稳定性也

可直接调节 mTORC1 的活性<sup>[23]</sup>, P13K/AKT 信号通路对 mTORC1 的调控体现了其与代谢之间的联系。

真核细胞中普遍存在的细胞自噬是一种高度保守的防御机制, 营养缺乏、缺氧、氧化应激、DNA 损伤或其他压力条件均可诱导细胞自噬的发生。髓核细胞的自噬可通过控制促炎细胞因子的分泌水平如 IL-1 $\beta$ <sup>[24]</sup>, 来调节炎症反应。研究表明, Moracin M 能显著抑制脂多糖诱导的炎症反应, 它可以通过自噬相关蛋白的表达并上调 P13K/AKT/mTOR 的磷酸化水平来逆转 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 在 NPCs 中的升高<sup>[25]</sup>。此外, 研究还发现 miR-654-5p 可能通过靶向自噬相关基因来激活 P13K/AKT/mTOR 信号通路, 抑制自噬, 从而增强细胞外基质降解<sup>[26]</sup>。P13K/AKT/mTOR 信号通路与细胞凋亡的关系较密切, 当 P13K/AKT 信号通路激活后, 可作用于 mTOR, 发挥抗凋亡作用。适量的柚苷可以通过激活 P13K/AKT 信号通路改善细胞凋亡, 促进 II 型胶原及蛋白多糖的表达<sup>[27]</sup>, 而 P13K/AKT 信号通路的特异性抑制剂 LY294002 可以降低柚苷的这种作用<sup>[28]</sup>。研究显示, 骨蛋白 1 在高渗培养下激活 P13K/AKT/mTOR 通路以保护 NP 细胞<sup>[29]</sup>, 而曲美汀酸 B 可以通过抑制 miRNA-10a 表达<sup>[30]</sup>, 引起 P13K/AKT/mTOR 信号通路激活, 该信号通路可减少线粒体介导的细胞凋亡, 在氧糖剥夺-复氧 (oxygen-glucose deprivation-reoxygenation, OGD/R) 细胞水平以及在脑缺血模型大鼠中都能表现出这一作用。

这些研究进一步推进了我们对 IDD 潜在分子机制的理解, 也有助于开发针对患者的靶向治疗。

### 3 中药治疗 IDD

中医学将 IDD 的一系列症状归纳为“腰痛病”, 这是一种常见的疾病。中医将“腰痛”主要分为风寒湿痹和肝肾亏虚两类。正如《诸病源候论》中所说, 腰痛的发生是因为劳伤之人肾气虚弱, 而肾主腰脚, 其经络贯穿全身, 风邪乘虚而入之后就导致腰痛。亦有《证治准绳·腰痛》言: “假令足太阳令人腰痛引项脊尻背如重状……有风、有湿、有寒、有热、有挫闪、有瘀血、有滞气、有痰积、皆标也。肾虚其本也。”说明该病以肾虚为本, 外邪为标, 致病因素不同, 症状亦有所不同。按照中医学的理论, 腰痛的主要病因在于经络气血运行不畅或腰府失养, 而腰则是“肾之府”, 通过补肾活血的治疗方法, 可以使经络通畅, 气血运行正常, 从而有效缓解 IDD 引起的腰痛症状。

研究表明, 中药可通过 P13K/AKT/mTOR 信号通路调节 IDD, 从而改善症状、促进组织修复和再

生, 同时减轻疼痛和功能障碍<sup>[21]</sup>。研究表明, 激活 P13K/AKT 信号通路可刺激髓核细胞外基质表达, 这一发现为相关领域的研究提供了新的启示<sup>[28,31]</sup>。研究发现, 中药提取物黄芩素和葛根素可以通过 P13K/AKT 通路减轻髓核细胞凋亡及线粒体功能障碍<sup>[32-33]</sup>。白藜芦醇可通过激活 P13K/AKT 信号通路在氧化应激损伤下诱导髓核细胞自噬, 从而在体外减轻炎症环境诱导的髓核细胞衰老, 以发挥其抗炎作用<sup>[20,34]</sup>。另外, 白藜芦醇类衍生物可以降低活性氧产生、减少炎症细胞因子生成及血管内皮细胞生长因子表达等途径起到抗炎作用。此外, 联合使用 17 $\beta$ -雌二醇 (estradiol, E<sub>2</sub>) 和白藜芦醇, 可以通过 P13K/AKT/mTOR 信号通路有效地抑制由 IL-1 $\beta$  诱导的人髓核细胞凋亡, 从而延缓炎症反应引发的 IDD<sup>[35]</sup>。张超等<sup>[21]</sup>发现牛膝苷可通过调控 P13K/AKT/mTOR 通路及自噬, 促进 p-AKT、p-P13K、p-mTOR、LC-3 II/I 和 Beclin1 的表达, 抑制 P62 的表达, 从而有效降低髓核细胞损伤和 IDD 的风险。研究结果显示, 淫羊藿经 P13K/AKT 信号通路调控髓核间充质干细胞凋亡, 从而改善 IDD 的程度<sup>[36]</sup>。P13K/AKT/mTOR 信号通路在一定程度上参与了缓解 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的大鼠髓核细胞凋亡的保护作用。因此, 淫羊藿苷有可能作为一种新型的抗氧化剂来治疗脊柱退行性疾病。此外, 淫羊藿苷能促进髓核内自噬的发生和发展; 莪术醇能够抑制该通路的自噬激活, 从而发挥其治疗作用<sup>[37-41]</sup>; 麦芽酚可抑制 P13K/AKT 通路, 从而减少炎症介质 IL-18 和 IL-1 $\beta$  的分泌, 改善紊乱和降解的椎间盘内组织, 减少蛋白多糖和糖胺聚糖的损失, 抑制椎间盘炎症的发生, 对椎间盘可以起到保护作用<sup>[42-45]</sup>。诸多研究发现, 身痛逐瘀汤能通过调控 P13K/AKT 信号转导途径相关分子蛋白的表达来延缓 IDD 的进程<sup>[46-48]</sup>, 其他中药复方也在缓解 IDD 方面具有重要作用, 如补肾活血汤方可调整炎症及氧化应激以缓解 IDD<sup>[49-50]</sup>。

总之, 中药中的活性成分具有调节 P13K/AKT/mTOR 通路活性的潜力, 从而影响该通路的活性, 进而抑制细胞凋亡、诱导细胞增殖, 特别是在补肾活血类中药中表现出显著的效果。

### 4 讨论

目前, 对于 IDD 相关治疗方法的研究, 仍然面临着相当大的挑战和难题。随着 IDD 发病率逐年升高, 临床上迫切需要一种安全有效的新治疗手段以预防或减少此类患者发生脊柱畸形及功能障碍。然而, 了解髓核细胞凋亡及髓核细胞外基质减少在 IDD 发病机制中的作用具有重要意义, 有



望为开发新的治疗策略提供支持。P13K/AKT/mTOR信号通路在维护髓核细胞的完整性以及减轻高糖、机械负荷和炎症反应等危险因素对其产生的不良影响方面扮演着至关重要的角色,对于改善IDD具有显著的疗效。以往的研究表明,P13K/AKT/mTOR信号通路可能是多种危险因素引起的IDD治疗的潜在靶点。

深入研究P13K/AKT/mTOR信号通路可以揭示IDD发生的分子机制,并可以发现该通路下游靶蛋白的未知功能。深入探索该信号通路上游途径的活化途径及信号传导方式,同时寻找能提高P13K/AKT/mTOR活性的药物,可为预防和治疗IDD提供线索。然而,中药成分介导的P13K/AKT/mTOR信号通路调控机制的研究还比较初步,需要进一步的实验研究和临床试验来验证其对IDD的治疗作用。这些研究对于揭示中药治疗IDD的分子机制及提高患者生活质量有重要的临床意义。

#### 参考文献

- [1] WU P H, KIM H S, JANG I T. Intervertebral disc diseases PART 2: a review of the current diagnostic and treatment strategies for intervertebral disc disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2135.
- [2] LIAO Z, LUO R, LI G, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells modulate endoplasmic reticulum stress to protect against nucleus pulposus cell death and ameliorate intervertebral disc degeneration *in vivo*[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14): 4084-4100.
- [3] 黄继尚, 周庆锬, 姬广林. P13K信号通路介导椎间盘髓核细胞凋亡的研究进展[J]. *赣南医学院学报*, 2022, 42(9): 997-1002.
- [4] 沈望, 戴工华, 刘峰, 等. 磁共振T2 mapping成像评估腰椎间盘退行性变的研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(11): 854-859.
- [5] BAHAR M E, HWANG J S, AHMED M, et al. Targeting autophagy for developing new therapeutic strategy in intervertebral disc degeneration[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(8): 1571.
- [6] 张顺利, 顾运涛, 陈荣, 等. 山竹醇通过NF- $\kappa$ B信号通路抑制IL-1 $\beta$ 诱导的髓核细胞炎症和细胞外基质降解[J]. *局解手术学杂志*, 2021, 30(3): 189-194.
- [7] KIRNAZ S, CAPADONA C, WONG T, et al. Fundamentals of intervertebral disc degeneration[J]. *World Neurosurg*, 2022, 157: 264-273.
- [8] HU B, WANG P, ZHANG S, et al. HSP70 attenuates compression-induced apoptosis of nucleus pulposus cells by suppressing mitochondrial fission via upregulating the expression of SIRT3[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(3): 309-323.
- [9] YURUBE T, HIRATA H, KAKUTANI K, et al. Notochordal cell disappearance and modes of apoptotic cell death in a rat tail static compression-induced disc degeneration model[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(1): 31.
- [10] RISBUD M V, SHAPIRO I M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(1): 44-56.
- [11] 王晓燕, 张曦文, 李卫东, 等. 基于P13K/AKT/mTOR信号通路探讨中医药通过活性氧介导的内质网应激调控细胞自噬和凋亡抑制结肠癌转移的研究概况[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(1): 40-44.
- [12] 郭志强, 张敏, 许斌兵. 丙泊酚通过靶向调控P13K/AKT/mTOR信号通路体外抑制乳腺癌细胞生长[J]. *西部医学*, 2023, 35(8): 1136-1141.
- [13] YANG S, ZHANG F, MA J, et al. Intervertebral disc ageing and degeneration: the antiapoptotic effect of oestrogen[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 57: 100978.
- [14] OUYANG Z H, WANG W J, YAN Y G, et al. The P13K/AKT pathway: a critical player in intervertebral disc degeneration[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 57870-57881.
- [15] BAI X, GUO X, ZHANG F, et al. Resveratrol combined with 17 $\beta$ -estradiol prevents IL-1 $\beta$  induced apoptosis in human nucleus pulposus via the P13K/AKT/mTOR and P13K/AKT/GSK-3 $\beta$  pathway[J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(8): 904-911.
- [16] 陈海, 王建. P13K/AKT信号通路在缺血性脑卒中后细胞程序性死亡中的研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(2): 247-252.
- [17] 胡蔓, 金磊, 肖瑶. 维吾尔药罗勒化学成分及其药理作用研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(2): 242-247.
- [18] 卓清缘, 陈美先, 王羚娜. 桦木酸通过调节P13K/AKT/mTOR信号通路诱导人结肠癌细胞SW620凋亡及自噬[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14): 99-106.
- [19] ZHANG Z, WANG C, LIN J, et al. ERRATUM: therapeutic potential of naringin for intervertebral disc degeneration: involvement of autophagy against oxidative stress-induced apoptosis in nucleus pulposus cells[J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(8): 2049-2052.
- [20] WANG W, LI P, XU J, et al. Resveratrol attenuates high glucose-induced nucleus pulposus cell apoptosis and senescence through activating the ROS-mediated P13K/AKT pathway[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2): BSR20171454.
- [21] ZHANG C, LI Z Y, LI L H, et al. Achyranthoside D(AD) improve intervertebral disc degeneration through affect the autophagy and the activation of P13K/AKT/mTOR pathway[J]. *J Orthop Surg(Hong Kong)*, 2022, 30(3): 10225536221135474.
- [22] 陈婷, 刘金彦. 中药靶向P13K/AKT/mTOR通路调节自噬在糖尿病肾脏病中的研究进展[J]. *临床荟萃*, 2023, 38(6): 564-568.
- [23] 孙兰清, 左玲莉, 杨斯迪, 等. 沙门菌致病的奥秘[J]. *科学*, 2019, 71(1): 42-46.
- [24] WANG J, MARKOVA D, ANDERSON D G, et al. TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  promote a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I motif-5-mediated aggrecan degradation through syndecan-4 in intervertebral disc[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(46): 39738-

- 39749.
- [25] GUO F, ZOU Y, ZHENG Y. Moracin M inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in nucleus pulposus cells via regulating P13K/AKT/mTOR phosphorylation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58:80-86.
- [26] WANG S, GUO Y, ZHANG X, et al. MiR-654-5p inhibits autophagy by targeting ATG7 via mTOR signaling in intervertebral disc degeneration[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6):444.
- [27] 南利平, 王静成, 王峰, 等. 柚苷对髓核间充质干细胞生物学性能的影响及其相关机制[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2019, 29(4):364-370.
- [28] CHENG X, ZHANG G, ZHANG L, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1):261-276.
- [29] LIU Z, LI Y, YANG J, et al. Bone morphogenetic protein 9 enhances osteogenic and angiogenic responses of human amniotic mesenchymal stem cells cocultured with umbilical vein endothelial cells through the P13K/AKT/m-TOR signaling pathway[J]. *Aging*, 2021, 13(22):24829-24849.
- [30] WANG J, WANG A, HE H, et al. Trametenolic acid B protects against cerebral ischemia and reperfusion injury through modulation of microRNA-10a and P13K/AKT/mTOR signaling pathways[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 112:108692.
- [31] SHENG L, MAO X, YU Q, et al. Effect of the P13K/AKT signaling pathway on hypoxia-induced proliferation and differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(1):55-62.
- [32] LIU Y, LIU D K, WANG Z W, et al. Baicalein alleviates TNF- $\alpha$  induced apoptosis of human nucleus pulposus cells through P13K/AKT signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1):292.
- [33] HUANG D, PENG Y, MA K, et al. Puerarin relieved compression-induced apoptosis and mitochondrial dysfunction in human nucleus pulposus mesenchymal stem cells via the P13K/AKT pathway[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020:7126914.
- [34] GAO J, ZHANG Q, SONG L. Resveratrol enhances matrix biosynthesis of nucleus pulposus cells through activating autophagy via the P13K/AKT pathway under oxidative damage[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4):20180544.
- [35] 张文捷, 张勇, 史明, 等. 淫羊藿苷调控髓核来源间充质干细胞凋亡修复椎间盘退变[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(24):3803-3809.
- [36] DENG X, CHEN S, ZHENG D, et al. Icariin prevents H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis via the P13K/AKT pathway in rat nucleus pulposus intervertebral disc cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017:2694261.
- [37] 仝新峰, 冯绪强, 王建凤. 莪术醇通过抑制P13K/AKT/mTOR信号通路介导的自噬抑制乳腺癌细胞的增殖活性[J]. *山西大同大学学报(自然科学版)*, 2023, 39(4):72-77.
- [38] GONG Y, QIU J, JIANG T, et al. Maltol ameliorates intervertebral disc degeneration through inhibiting P13K/AKT/NF- $\kappa$ B pathway and regulating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(1):369-384.
- [39] 刘志超, 张帆, 祝永刚, 等. 身痛逐瘀汤方对椎间盘退变中P13K/AKT通路影响的研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26(10):14-19.
- [40] LIN J, GU J, FAN D, et al. Herbal formula modified bu-Shen-Huo-Xue decoction attenuates intervertebral disc degeneration via regulating inflammation and oxidative stress[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:4284893.
- [41] 谢耀莹, 杨帆, 李淑云, 等. 曲妥珠单抗联合替吉奥治疗HER2阳性III B-IV期老年胃癌的临床观察及对P13K/AKT/mTOR信号通路的影响[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(5):929-933.
- [42] 张付民, 张岱阳. 基于P13K/AKT/mTOR信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗膝关节关节炎模型大鼠的作用机制[J]. *湖北中医药大学学报*, 2019, 21(6):21-25.
- [43] 檀盛, 邓强, 李建花, 等. 建立椎间盘退变动物模型的研究进展[J]. *西部中医药*, 2024, 37(7):103-107.
- [44] 董亦直, 宋鑫越, 姚鸣宇, 等. 椎间盘退变中胶原蛋白的代谢失衡[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(14):3011-3019.
- [45] 牛永涛, 樊新甫, 蒋伟, 等. 腰痹康颗粒联合塞来昔布对腰椎间盘突出症椎间孔镜术后残余症及椎间盘退变的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2024, 43(4):25-29.
- [46] 杜牧, 王栋, 杨柳, 等. 生物钟与椎间盘退变的研究进展[J]. *骨科*, 2024, 15(3):282-288.
- [47] 梁莹莹, 黄遂柱. Caspase-3基因多态性与腰椎间盘突出症的关系[J]. *颈腰痛杂志*, 2023, 44(4):533-536.
- [48] 王啸华, 谢林. 椎间盘退变的生物疗法研究进展[J]. *中医正骨*, 2023, 35(7):40-45.
- [49] 张云辉, 于栋, 时宗庭, 等. 椎间盘退变程度与脊柱内镜手术治疗腰椎间盘突出症临床疗效的相关性研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2023, 31(6):36-40.
- [50] 郑珮怡, 张馨月, 李思雨, 等. 基于P13K/AKT/mTOR信号通路探讨中医药防治乳腺癌的研究进展[J]. *西部中医药*, 2024, 37(2):136-140.

收稿日期:2024-11-09

\*基金项目:甘肃省自然科学基金(22JR5RA623);2022兰州市科技计划项目(2022-5-96)。

作者简介:孙凤歧(1980—),男,硕士学位,硕士研究生导师,副主任医师。研究方向:脊柱疾病的微创治疗。Email:sunfengqi2001@163.com。