

PI3K/AKT信号通路在眼科疾病中的研究进展

王佳乐¹, 格日勒图^{2*}

¹内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区人民医院眼科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年2月26日; 录用日期: 2025年3月19日; 发布日期: 2025年3月28日

摘 要

磷脂酰肌-3-激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶(AKT)信号通路是细胞内重要的信号转导通路之一, PI3K/AKT通过影响下游的多种效应因子, 形成不同的细胞通路从而参与细胞的各项调节, 其在细胞增殖、迁移、分化和凋亡以及葡萄糖转运的过程中具有重要的作用, 同时在眼科疾病的发生、发展过程起重要的调节作用。因此, 通过对PI3K/Akt信号通路的研究有望寻求眼科疾病治疗的新靶点。本文将以PI3K/AKT信号通路的组成及其与眼科疾病的关系进行简要综述。

关键词

PI3K/AKT信号通路, 眼科疾病, 调控作用

Research Progress of the PI3K/AKT Signaling Pathway in Ophthalmic Diseases

Jiale Wang¹, Geriletu^{2*}

¹Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 26th, 2025; accepted: Mar. 19th, 2025; published: Mar. 28th, 2025

Abstract

Phosphatidylmuscle-3-kinase (PI3K)/serine-threonine kinase (AKT) signaling pathway is one of

*通讯作者。

文章引用: 王佳乐, 格日勒图. PI3K/AKT 信号通路在眼科疾病中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 294-302.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.42177

the important signal transduction pathways. PI3K/AKT forms different effectors of the downstream pathways to participate in the regulation of cell, including cell proliferation, migration, differentiation, apoptosis, and glucose transport, and in the occurrence and development of eye diseases. Therefore, research of the PI3K/Akt signaling pathway is expected to seek new targets for the treatment of ophthalmic diseases. A brief review will be conducted on the composition of the PI3K/AKT signaling pathway and its relationship to ophthalmic diseases.

Keywords

PI3K/AKT Signaling Pathway, Ophthalmic Diseases, Regulatory Role

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. PI3K/AKT 信号通路

1.1. PI3K 家族

磷脂酰肌-3-激酶(PI3K)/丝氨酸 - 苏氨酸激酶(AKT)信号通路广泛存在细胞中,是经典的调节细胞增殖、分化、凋亡、迁移的信号通路之一。PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,具有内源性脂质底物,主要由 p55 和 p85 调节亚基以及 p110 催化亚基组成,是组成该通路的关键成分[1]。根据亚基和底物的不同,PI3K 主要分为三类: I 类、II 类和 III 类[2]。在 PI3K 家族中 I 类 PI3K 因其显著的生物学功能多样性和研究深入程度备受关注, I 类 PI3K 是由 p110 催化亚基和 P85 调节亚基通过 SH2 结构域形成异源二聚体结构,这种独特分子构象与受体酪氨酸激酶发生偶联。I 类 PI3K 可细分为 IA 类和 IB 类两大亚型,其中 IA 类包含 α 、 β 、 δ 三种异构体, IB 类仅由 γ 亚型构成[3]。这类激酶通过特异性识别受体激活信号,进而参与调控细胞周期进程。而相较于 I 类 PI3K 的明确功能, II 类 PI3K 在组织稳态中的生理作用尚未阐明,最新研究显示 III 类 PI3K 可能主要参与自噬小体形成过程,而非直接介导信号传导通路[4]。

1.2. AKT

PIP3 的下游靶点之一是丝氨酸 - 苏氨酸激酶 Akt (也称为蛋白激酶 B 或 PKB),由同源性(PH)、中间激酶和调节性羧基末端连接组成[5],是生长因子诱导细胞存活的关键介质。AKT 主要由 AKT 1、AKT 2 和 AKT 3 亚型组成, AKT 的三个亚型在转录和翻译层面均呈现出显著的表达差异性,并在细胞生理过程中及病理调控中承担不同的功能角色。从组织分布特征来看, AKT1 广泛分布于哺乳动物多种组织器官中,而 AKT2 主要在参与胰岛素信号传导的靶器官中呈现高表达状态,在其他组织中表达量相对有限。AKT3 仅在中枢神经系统和雄性生殖系统中可检测到,在其他组织样本中未见明显表达[6]。

1.3. PI3K/AKT 通路的激活

PI3K/AKT 通路是细胞周期过程中重要的信号通路之一,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[7]。在正常细胞中 I 类 PI3K 的亚基 P110 和 P85 维持在低活性状态,一旦激活, P85 亚基就会与酪氨酸激酶受体结合从而减弱对 P110 的抑制,催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸二钠(PIP2)转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)。PI3K 活化产生的 PIP3 不能直接使 Akt 磷酸化,而是通过磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1)催化 Thr308 和 Ser473 的磷酸化而使 Akt

完全活化[8], 当 AKT 完全被激活时, 之后从质膜中分离出来, 磷酸化下游的信号分子, 最终调节细胞代谢、增殖、迁移、分化等多项生命活动[9] [10]。

2. PI3K/AKT 信号通路与白内障

白内障是晶状体囊膜受损或房水代谢变化时所形成的晶状体混浊, 是当今社会首要的致盲眼病, 目前治疗仍以手术为主。后发性白内障(PCO)是指白内障术后或晶状体外伤后部分皮质吸收所形成的晶状体后囊膜浑浊, 是白内障术后最常见的并发症, 也是白内障术后影响患者视力及生活质量的主要因素[11]。PI3K/AKT 信号通路在白内障的作用与机制中发挥着重要调节作用, 通过对 PI3K/AKT 信号通路的适当调控可以减少晶状体上皮细胞的迁移[12]。Pu 的体外实验结果显示 miRNA-124 可能通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制 LECs 增殖和迁移并促进其凋亡, 从而减少 PCO 的发生[13]。Guo 等证实 TGF β 2 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导人晶状体上皮细胞的 EMT [14]。Xiong 等发现 PI3K/AKT 信号通路参与 PDGF 促进晶状体上皮细胞迁移, 其原理为通过 PDGF/PDGFR 轴向激活 PI3K/AKT 通路, 上调 β -catenin 和细胞突起分子的稳定及易位, 从而增强晶状体上皮细胞的迁移[15]。Tao 等研究表明 EGF 通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进下游 E-cadherin、 β -连锁蛋白的合成从而呈时间和剂量依赖地促进晶状体上皮细胞的黏附与迁移[16]。Kayastha 等提出穿心莲内酯通过对 PI3K/AKT 信号通路的抑制从而参与晶状体上皮细胞的迁移[17]。Yao 等证实 PI3K/Akt 信号通路可能通过调节机体抗氧化/氧化平衡, 从而抑制白内障大鼠晶状体组织的氧化应激和上皮细胞凋亡[18]。

3. PI3K/Akt 信号通路与葡萄膜疾病

3.1. 葡萄膜炎

葡萄膜炎是我国常见的致盲疾病, 可见于各年龄段患者, 多见于青壮年, 种类繁多, 病因相当复杂, 若未能及时治疗, 可导致失明, 在致盲眼病中占有重要地位, 葡萄膜炎的治疗在全世界广受重视[19]。WANG 等揭示内毒素耐受对 EIU 的保护机制可能与 PI3K/AKT 信号通路有关[20]。张城证实鱼腥草水提取物对 LPS 诱导的大鼠葡萄膜炎具有抑制作用, 这一作用可能是通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路[21]。

3.2. 葡萄膜黑色素瘤

葡萄膜黑色素瘤(uvealmelanoma, UM)好发于眼球后极部, 是成年人眼内最常见的原发性恶性肿瘤。UM 极易发生血行转移, 大约 50%的 UM 患者在首次就诊时被检查发现远处转移病灶, UM 一旦发生转移, 患者死亡率极高, 转移性 UM 患者的中位生存期仅为 5~8 个月[22]。研究证实, 抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 黑色素瘤细胞凋亡增加, 对药物抵抗性明显减弱[23]。Cheng 等证实 HMGA1 表达的抑制可有效下调 PI3K/Akt/MMP-9 通路信号, 从而达到抑制 UM 肿瘤生长的目的[24]。Wu 等证实 FBXO38 通过 PI3K-Akt 信号通路参与调控眼部黑色素瘤细胞的增殖[25]。Mou 通过实验证实 Cx43、PI3K、CTGF 蛋白的高表达及 E-cadherin 蛋白的低表达与脉络膜黑色素瘤的浸润和转移可能有密切的关系[26]。

3.3. 脉络膜新生血管性疾病

脉络膜新生血管(CNV)是眼内新生血管的重要表现形式之一, 与眼部多种疾病有关, 如 AMD、高度近视黄斑变性及眼外伤等。CNV 常累及黄斑, 引起反复出血、渗出、瘢痕形成, 严重损害中心视力[27]。有研究证实 PI3K/AKT 信号通路的激活可促进视网膜新生血管的形成[28]。ZHANG 证实 Nogo-B 蛋白通过分泌形式 sNogo-B 激活 HRMEC 内 PI3K/Akt 通路发挥促进血管新生功能[29]。

4. PI3K/Akt 信号通路与视网膜疾病

4.1. 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(DR)是 1 型和 2 型糖尿病最常见和最严重的微血管并发症之一,也是致盲的主要原因,在我国糖尿病患者人群中的发病率为 23.0% [30]。其基本病理改变是视网膜的血-视网膜屏障的破坏,微血管损伤导致视网膜毛细血管无灌注、棉絮斑、血管数目增加、静脉异常和视网膜内微血管异常(IRMA)。疾病晚期会合并视网膜新生血管形成、黄斑水肿,甚至视网膜脱离,导致失明[31]。既往研究表明,RPE 细胞长期处于高糖环境下可产生活性氧,诱发氧化应激以及炎症反应,导致 RPE 细胞损伤从而发生 DR [32]。已有研究证实 PI3K/AKT 信号通路的激活与视网膜色素上皮细胞损伤有关,也可促进视网膜新生血管的形成[28]。ZHUANG 等证明 ABC 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制细胞凋亡、减轻氧化应激和炎症反应,从而改善 DR [30]。LIU 等发现激活 PI3K/AKT 通路可对抗糖尿病大鼠视网膜 INL 细胞的减少,亦可抑制高糖引起的 Müller 细胞凋亡[33]。TANG 等证实 miR-26a-5p 可通过靶向调控 PTEN/PI3K/Akt 通路影响炎症反应,进而抑制高糖环境下 Müller 细胞凋亡的发生[34]。也有研究证明激活 PI3K/AKT 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[35]。ZHU 等证实 JQ1 在 DR 动物模型及 BV2 小胶质细胞中通过抑制 PI3K/Akt 信号转导通路,降低小胶质细胞活化,发挥抗炎作用[36]。研究证实 miR-28-3p 的低表达可抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活,对 DR 有一定的治疗作用[37]。

4.2. 早产儿视网膜病变

早产儿视网膜病变(ROP)的特征是早产儿视网膜血管发育异常,是婴儿失明的主要原因。ROP 是由于过早暴露于子宫外的氧气,引起生理性血管阻塞,进而促进血管生成因子的表达,进而引起病理变化。同时,PI3K/Akt 信号通路也参与血管的形成,并在 ROP 的形成和发展中起关键作用[38]。Su 等证实 PI3K/Akt/ERK/HIF-1 α 轴与普萘洛尔诱导的 ROP 缓解有关[39]。

4.3. 年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性

老年黄斑变性和视网膜色素变性都属于视网膜退行性病变,是常见的致盲性疾病之一。年龄相关性黄斑变性(AMD)是一种黄斑退行性疾病,世界老年人不可逆失明的主要原因[40]。视网膜色素变性(RP)是一种慢性进行性遗传性营养不良性视网膜色素病变,该病常起于儿童或少年早期,青春期加重,逐渐视力下降,最终导致失明,通常双眼发病,目前尚无有效的治疗和预防方法[41]。Yang 等研究提示,通过下调糖尿病视网膜病变大鼠 Ang-1 表达,改善视网膜光感受器细胞层结构,减少细胞水肿等从而改善视网膜组织病变[42]。Fu 等研究提示,上调老年性黄斑变性视网膜色素上皮细胞 PI3K/AKT 通路,可降低细胞氧化应激损伤,发挥细胞保护作用[43]。Wang 等研究提示,二十二碳六烯酸通过激活 PI3K/AKT 通路抑制年龄相关性大鼠光感受器细胞凋亡[44]。Ma 等研究发现 hUCMSCs 外泌体可抑制视网膜脱落的大鼠炎症反应及光感受器细胞凋亡[45]。有研究证实,间充质干细胞下外泌体可能是通过激活 PI3K/AKT 通路,抑制了视网膜光感受器细胞的凋亡以及 Ang-1 的水平,从而对光损伤视网膜起保护作用[46]。

4.4. 视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤(RB)是一种起源于视网膜胚胎性核层细胞的恶性肿瘤,其患病群体主要为 5 岁以下的婴幼儿。确切病因不明,6%为常染色体显性遗传,94%为散发病例,中国 RB 患儿的生存率约为 63% [47]。Yang 等证实 miR-130b 可能是经负向调控 PTEN 对 PI3K/Akt 信号通路的表达产生影响,最终发挥促视网膜母细胞瘤作用[48]。

4.5. 视网膜损伤

眼挫伤可引起眼内多种组织结构的损伤。而视网膜损伤常导致视力严重损害和丧失。已有实验表明严重挫伤可造成视网膜光感受器细胞的死亡及视网膜变薄[49]。Wang 证实了爆震冲击后 PI3K/Akt 信号通路的异常激活参与了视网膜损伤及凋亡过程[50]。

4.6. 视网膜神经节细胞损伤

视神经是中枢神经系统的一部分, 视神经损伤往往引起视网膜神经节细胞(RGCs)的凋亡, 轴突的变性、萎缩、丧失, 从而引起不可逆的视力下降。CAO 研究发现罂粟碱可能通过激活 PI3K/AKT 信号通路调控原代 RGCs 中 GAP43 和 Syt1 的蛋白表达水平, 从而促进 SD 大鼠原代 RGCs 轴突再生[51]。

5. PI3K/Akt 信号通路与其他眼科疾病

5.1. 青光眼

青光眼(Glaucoma)是在世界范围内导致不可逆性失明的常见原因之一, 并影响着患者的视觉功能和生活质量[52]。其特征是视网膜神经节细胞进行性丧失, 神经节细胞的丢失与眼压水平有关, 但其他因素也可能起作用[53], 及时治疗降低眼压可有效减缓青光眼视力丧失的速度[54]。Li 证实 S58 可通过激活细胞内抗氧化防御 PI3k/Akt/Nrf2 信号通路改善青光眼滤过性手术预后[55]。Zhao 等通过细胞及动物试验显示, 激活 PI3K/AKT 信号通路可抑制视网膜神经节细胞凋亡和氧化应激[56]。

5.2. 干眼症

干眼症(DED)是一种多方面的慢性眼表疾病。发病率在不同区域从 5%到 50%不等, 主要表现为泪膜不稳定, 伴有眼表不适和视力损害[57]。Wu 等证实局部施用 DZ2002 通过抑制 STAT3-PI3K-Akt-NF- κ B 信号通路显著改善了啮齿动物模型的 DED [58]。Han 等证实 BBR 滴眼液通过抑制 PI3K/AKT/NF κ B 和 MAPK 通路对干眼症具有治疗作用[59]。

5.3. 翼状胬肉

翼状胬肉是一种常见的眼表疾病, 主要表现为局部球结膜纤维血管组织呈三角形增生向角膜中央生长, 临床上最常见的眼病之一。目前翼状胬肉治疗方法多种多样, 但缺少根治的方法, 治疗仍以手术为主[60]。Yao 等研究证实 PI3K/Akt/Bcl-2 信号通路的活化在原发性翼状胬肉中起着重要作用[61]。

5.4. 角膜病

角膜病是目前主要致盲眼病之一, 而其中感染性角膜疾病占致盲的首位[62]。感染性角膜疾病是由多种微生物引起的, 即细菌、病毒、真菌、寄生虫等。Zhou 等证实 HSV-1 感染可诱导小鼠角膜和三叉神经节中的 SP 表达, 并激活 PI3K/Akt 信号通路, 进而抑制 HSV-1 复制, 抑制单纯疱疹病毒角膜炎的复发而促进潜伏[63]。JIANG 等证实 FGF5 可以通过 PI3K/AKT 信号通路有效促进角膜上皮干细胞的增殖[64]。DING 等证实丁香酚通过抑制 PI3K/AKT 通路来减轻镰刀菌引起的角膜炎症, 从而提高小鼠对病原微生物的抵抗力[65]。研究证实极端环境诱导的 ROS 过度积累抑制 PI3K/AKT 信号通路, 从而诱导 CEC 凋亡和炎症, 而低或中等水平的 ROS 激活 PI3K/AKT 抑制细胞凋亡, 促进健康 CEC 迁移和增殖[66]。

5.5. 甲状腺眼病

甲状腺相关眼病(TAO)是一种累及眼眶和眼附属器的炎症性疾病, 发生于自身免疫性甲状腺疾病, 主

要是 Graves 病[67]。临床上以眼球突出、上睑退缩、限制性斜视、暴露性角膜病变等为特征。Zhang 等证实 SP 可能通过 PI3K/AKT 通路抑制炎症和增殖并促进凋亡, PI3K/AKT 通路在抗 TAO 系统中可能占据核心地位[68]。WC 等揭示了甲状腺眼病(TED)眼眶成纤维细胞(OF)中的促甲状腺激素受体 TSHR 信号传导直接通过 PI3K/Akt 信号传导来刺激增殖[69]。

5.6. 近视

近视是指在不使用调节功能的状态下, 平行光线经眼球屈光系统后聚焦于视网膜之前的病理性屈光状态, 现已成为危害儿童和青少年身心健康发展最突出的问题之一。近年来, 近视发病率呈现逐年上升和低龄化趋势。Ma 证实 Shh 信号通路可以通过介导 PI3K/AKT 信号通路作用于下游的因子, 调控近视的发生发展[70]。

6. 结论

综上所述, PI3K/AKT 信号通路是一个复杂且高度调控的信号网络, 它在眼科疾病的发生和发展中扮演着重要角色。PI3K/AKT 通路抑制剂在眼病、癌症及其他疾病治疗中具有重要作用价值, 目前部分药物已获批或处于临床试验阶段。然而, 这些抑制剂的临床应用仍面临一些问题, 如毒副作用和耐药性等。故未来应聚焦于开发更特异、更高效的 PI3K/AKT 通路抑制剂, 同时探索更有效的联合治疗方案。而对于未来 PI3K/AKT 通路的研究应更注重精准性、创新性和跨学科合作, 通过基础研究与临床应用的紧密结合, 优化联合治疗方案、开发相关特异性抑制剂、人工智能与大数据驱动的研发以及拓展临床应用领域, 有助于发现眼科疾病新的治疗靶点, 为眼科疾病的诊断及治疗提供新的思路 and 策略。

参考文献

- [1] Yang, J., Nie, J., Ma, X., Wei, Y., Peng, Y. and Wei, X. (2019) Targeting PI3K in Cancer: Mechanisms and Advances in Clinical Trials. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0954-x>
- [2] Engelman, J.A., Luo, J. and Cantley, L.C. (2006) The Evolution of Phosphatidylinositol 3-Kinases as Regulators of Growth and Metabolism. *Nature Reviews Genetics*, **7**, 606-619. <https://doi.org/10.1038/nrg1879>
- [3] Toren, P. and Zoubeidi, A. (2014) Targeting the PI3K/Akt Pathway in Prostate Cancer: Challenges and Opportunities (Review). *International Journal of Oncology*, **45**, 1793-1801. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2601>
- [4] Bohdanowicz, M., Cosío, G., Backer, J.M. and Grinstein, S. (2010) Class I and Class III Phosphoinositide 3-Kinases Are Required for Actin Polymerization That Propels Phagosomes. *Journal of Cell Biology*, **191**, 999-1012. <https://doi.org/10.1083/jcb.201004005>
- [5] Xu, Z., Xia, Z., Wang, A., Wang, W., Liu, Z., Chen, L., et al. (2013) Activation of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Clinical Significance and Inhibitory Effect of Rituximab. *Annals of Hematology*, **92**, 1351-1358. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1770-9>
- [6] Xu, F., Na, L., Li, Y. and Chen, L. (2021) Retraction Note To: Roles of the PI3K/AKT/mTOR Signalling Pathways in Neurodegenerative Diseases and Tumours. *Cell & Bioscience*, **11**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00667-5>
- [7] Xie, Y., Shi, X., Sheng, K., Han, G., Li, W., Zhao, Q., et al. (2018) PI3K/AKT Signaling Transduction Pathway, Erythropoiesis and Glycolysis in Hypoxia (Review). *Molecular Medicine Reports*, **19**, 783-791. <https://doi.org/10.3892/Mmr.2018.9713>
- [8] Hemmings, B.A. and Restuccia, D.F. (2015) The PI3K-PKB/Akt Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **7**, a026609. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026609>
- [9] Rajeeve, V., Pearce, W., Cascante, M., Vanhaesebroeck, B. and Cutillas, P.R. (2013) Polyamine Production Is Downstream and Upstream of Oncogenic PI3K Signalling and Contributes to Tumour Cell Growth. *Biochemical Journal*, **450**, 619-628. <https://doi.org/10.1042/bj20121525>
- [10] Cheng, H., Shcherba, M., Pendurti, G., Liang, Y., Piperdi, B. and Perez-Soler, R. (2014) Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway: Potential for Lung Cancer Treatment. *Lung Cancer Management*, **3**, 67-75. <https://doi.org/10.2217/lmt.13.72>
- [11] Huang, W., Huang, G., Wang, D., Yin, Q., Foster, P.J. and He, M. (2011) Outcomes of Cataract Surgery in Urban

- Southern China: The Liwan Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **52**, 16-20.
<https://doi.org/10.1167/iovs.10-5382>
- [12] Liegl, R., Wertheimer, C., Kernt, M., Docheva, D., Kampik, A. and Eibl-Lindner, K.H. (2013) Attenuation of Human Lens Epithelial Cell Spreading, Migration and Contraction via Downregulation of the PI3K/AKT Pathway. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **252**, 285-292. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2524-z>
 - [13] 蒲雅迪. miRNA-124 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控晶状体上皮细胞增殖、迁移及凋亡的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2021.
 - [14] Guo, R., Meng, Q., Guo, H., Xiao, L., Yang, X., Cui, Y., *et al.* (2015) TGF- β 2 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Cultured Human Lens Epithelial Cells through Activation of the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 1105-1110. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4645>
 - [15] Xiong, W., Cheng, B., Jia, S. and Tang, L. (2010) Involvement of the PI3K/AKT Signaling Pathway in Platelet-Derived Growth Factor-Induced Migration of Human Lens Epithelial Cells. *Current Eye Research*, **35**, 389-401.
<https://doi.org/10.3109/02713680903584686>
 - [16] 陶津华, 安小玲, 孔郡, 等. EGF 体外对人晶状体上皮细胞迁移的影响[J]. 国际眼科杂志, 2006, 6(1): 68-71.
 - [17] Kayastha, F., Madhu, H., Vasavada, A. and Johar, K. (2014) Andrographolide Reduces Proliferation and Migration of Lens Epithelial Cells by Modulating PI3K/AKT Pathway. *Experimental Eye Research*, **128**, 23-26.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.09.002>
 - [18] Yao, L. and Yan, H. (2020) MiR-182 Inhibits Oxidative Stress and Epithelial Cell Apoptosis in Lens of Cataract Rats through PI3K/Akt Signaling Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 12001-12008.
 - [19] 杨培增, 刘奕志. 眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 238-264.
 - [20] 王婧, 张楠, 余烁, 等. 内毒素耐受对内毒素诱导的葡萄膜炎炎症程度及虹膜睫状体中 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 眼科, 2020, 29(1): 50-54.
 - [21] 张城. 鱼腥草水提取物治疗内毒素-诱导的葡萄膜炎(EIU)大鼠模型的疗效评价及其抗炎分子机制研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
 - [22] Virgili, G., Gatta, G., Ciccolallo, L., Capocaccia, R., Biggeri, A., Crocetti, E., *et al.* (2007) Incidence of Uveal Melanoma in Europe. *Ophthalmology*, **114**, 2309-2315.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032>
 - [23] Grønbor, M., Kristiansen, T.Z., Iwahori, A., Chang, R., Reddy, R., Sato, N., *et al.* (2006) Biomarker Discovery from Pancreatic Cancer Secretome Using a Differential Proteomic Approach. *Molecular & Cellular Proteomics*, **5**, 157-171.
<https://doi.org/10.1074/mcp.m500178-mcp200>
 - [24] 程英. MicroRNA-222 介导 PI3K/Akt/MMP-9 信号通路参与调控 HMGA1 对葡萄膜黑色素瘤生物学功能的影响[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
 - [25] 吴以加, 房燕, 沈菲洋, 等. FBXO38 通过 PI3K-Akt 信号通路调控眼部黑色素瘤增殖[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2023, 43(12): 1470-1479.
 - [26] 牟莹莹. Cx43、E-cadherin、PI3K 及 CTGF 蛋白在脉络膜黑色素瘤中表达的研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2011.
 - [27] 冯宇梁, 李杰, 刘巾男, 等. 视网膜脉络膜新生血管性疾病机制及治疗研究进展[J]. 西部医学, 2016, 28(9): 1328-1333.
 - [28] 艾明, 陈彬, 贺涛, 等. COX-2 通过 PI3K/Akt 通路调节氧诱导视网膜病变模型中视网膜新生血管的形成[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2009, 38(5): 655-659.
 - [29] 张月露. 网格蛋白 4B 对糖尿病视网膜病变新生血管的作用研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2018.
 - [30] 庄博, 张健, 孙铁权, 等. 阿柏西普减轻高糖诱导的视网膜色素上皮细胞损伤和 PI3K/AKT 信号通路活化[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2021, 30(3): 235-239.
 - [31] Stitt, A.W., Curtis, T.M., Chen, M., Medina, R.J., McKay, G.J., Jenkins, A., *et al.* (2016) The Progress in Understanding and Treatment of Diabetic Retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, **51**, 156-186.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.08.001>
 - [32] 陈飞. 硫化氢对高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞氧化应激和炎症的影响[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
 - [33] 刘文强, 冯闯, 左中夫, 等. PI3K/Akt 信号通路对高糖状态下视网膜 Müller 细胞的影响[J]. 眼科新进展, 2020, 40(11): 1024-1028.
 - [34] 唐德荣, 杨雨雯, 石蕊, 等. miR-26a-5p 调控 PTEN/PI3K/Akt 信号通路对高糖诱导视网膜 Müller 细胞活化及凋

- 亡的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2024, 45(5): 705-711.
- [35] Li, J., Chen, K., Li, X., Zhang, X., Zhang, L., Yang, Q., *et al.* (2023) Mechanistic Insights into the Alterations and Regulation of the AKT Signaling Pathway in Diabetic Retinopathy. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 418. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01717-2>
- [36] 祝莹. BET 抑制剂 JQ1 通过 PI3K/AKT 通路保护 DR 大鼠视网膜作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [37] 才娜. PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在视网膜色素上皮细胞增殖机制中的作用研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [38] Wang, P., Tian, X., Rong, J., Liu, D., Yi, G. and Tan, Q. (2011) Protein Kinase B (AKT) Promotes Pathological Angiogenesis in Murine Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *Acta Histochemica et Cytochemica*, **44**, 103-111. <https://doi.org/10.1267/ahc.10038>
- [39] Su, S., Zou, P., Yang, G., Wang, Y., Liu, L., Liu, Y., *et al.* (2022) Propranolol Ameliorates Retinopathy of Prematurity in Mice by Downregulating Hif-1 α via the PI3K/AKT/ERK Pathway. *Pediatric Research*, **93**, 1250-1257. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02211-8>
- [40] Hanus, J., Anderson, C. and Wang, S. (2015) RPE Necroptosis in Response to Oxidative Stress and in AMD. *Ageing Research Reviews*, **24**, 286-298. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.09.002>
- [41] 张馨方, 盛迅伦. 视网膜色素变性的相关基因研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2006, 6(3): 654-657.
- [42] 杨梓超, 王育良, 左晶. 蒲黄提取物对糖尿病视网膜病变大鼠的保护作用[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(3): 406-410.
- [43] 傅文焄, 罗建平, 刘长虹. PI3K/AKT 信号通路在常见神经退行性疾病中的机制研究进展[J]. 生物技术通讯, 2017, 28(6): 853-859.
- [44] 王辉, 沈玲, 姬翔. DHA 玻璃体注射对 ARMD 大鼠模型光感受器细胞凋亡和 PI3K/Akt 通路的影响[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(12): 2012-2016.
- [45] 马明明. 间充质干细胞来源的外泌体对视网膜脱离的治疗作用[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [46] 洪博, 崔蓓, 王凤翔, 等. 间充质干细胞来源外泌体对视网膜光感受器细胞 PI3K/AKT 通路及 Ang-1 蛋白水平作用的研究[J]. 转化医学杂志, 2022, 11(2): 70-75.
- [47] 陆烨, 童剑萍. 视网膜母细胞瘤的发生机制及诊断和治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(6): 1007-1014.
- [48] 杨夏, 吴涛. miR-130b 在人视网膜母细胞瘤中的表达及促癌机制研究[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(2): 214-220.
- [49] 安美霞, 张效房, 张金嵩. 挫伤性视网膜病变中光感受器细胞凋亡与氧化损伤的实验研究[J]. 中华眼科杂志, 2004, 40(2): 49-52.
- [50] 王博. 颅脑爆震冲击波对视网膜损伤和 PI3K/Akt 通路及相关凋亡蛋白表达情况的研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [51] 曹雪霞. 罂粟碱对 SD 大鼠原代视网膜神经节细胞轴突再生的影响及其作用机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [52] Williams, P.A., Marsh-Armstrong, N., Howell, G.R., Bosco, A., Danias, J., Simon, J., *et al.* (2017) Neuroinflammation in Glaucoma: A New Opportunity. *Experimental Eye Research*, **157**, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.02.014>
- [53] Weinreb, R.N., Aung, T. and Medeiros, F.A. (2014) The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *JAMA*, **311**, 1901-1911. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3192>
- [54] Jayaram, H., Kolko, M., Friedman, D.S. and Gazzard, G. (2023) Glaucoma: Now and Beyond. *The Lancet*, **402**, 1788-1801. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01289-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01289-8)
- [55] 李雪如. S58 通过激活 PI3k/Akt/Nrf2 信号通路抑制兔青光眼滤过性手术术后纤维化[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [56] Zhao, N., Shi, J., Xu, H., Luo, Q., Li, Q. and Liu, M. (2021) Baicalin Suppresses Glaucoma Pathogenesis by Regulating the PI3K/AKT Signaling *in Vitro* and *in Vivo*. *Bioengineered*, **12**, 10187-10198. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2001217>
- [57] Craig, J.P., Nichols, K.K., Akpek, E.K., Caffery, B., Dua, H.S., Joo, C., *et al.* (2017) TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*, **15**, 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
- [58] Wu, C., Mao, J., Zhu, J., Xie, C., Yao, J., Yang, X., *et al.* (2023) DZ2002 Alleviates Corneal Angiogenesis and Inflammation in Rodent Models of Dry Eye Disease via Regulating STAT3-PI3K-AKT-NF- κ B Pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 166-179. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01146-y>

-
- [59] Han, Y., Guo, S., Li, Y., Li, J., Zhu, L., Liu, Y., *et al.* (2023) Berberine Ameliorate Inflammation and Apoptosis via Modulating PI3K/AKT/NFκB and MAPK Pathway on Dry Eye. *Phytomedicine*, **121**, Article ID: 155081. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155081>
- [60] 朱婷婷, 孙松. 翼状胬肉手术治疗方法研究进展[J]. 眼科新进展, 2011, 31(3): 293-296.
- [61] 姚亮, 柏凌, 何娜, 等. PI3K/Akt/Bcl-2 信号通路在原发性翼状胬肉中的机制研究[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(5): 441-444.
- [62] Verma, S., Singh, A., Varshney, A., Chandru, R.A., Acharya, M., Rajput, J., *et al.* (2021) Infectious Keratitis: An Update on Role of Epigenetics. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 765890. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.765890>
- [63] 周洪伟. P 物质在小鼠单纯疱疹病毒性角膜炎复发中的作用研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2016.
- [64] 蒋浩. FGF5 通过 PI3K-AKT 信号通路促进角膜上皮损伤修复机制研究[D]: [博士学位论文]. 贵州: 贵州医科大学, 2023.
- [65] 丁辉, 胡施思, 杨镇朵, 等. 丁香酚通过 PI3K/AKT 信号通路减轻镰刀菌诱导的角膜炎症[J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(8): 1194-1199.
- [66] Chen, K., Li, Y., Zhang, X., Ullah, R., Tong, J. and Shen, Y. (2022) The Role of the PI3K/AKT Signalling Pathway in the Corneal Epithelium: Recent Updates. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 513. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04963-x>
- [67] Garrity, J.A. and Bahn, R.S. (2006) Pathogenesis of Graves Ophthalmopathy: Implications for Prediction, Prevention, and Treatment. *American Journal of Ophthalmology*, **142**, 147-153.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.02.047>
- [68] Zhang, Y., Li, X., Guo, C., Dong, J. and Liao, L. (2020) Mechanisms of Spica Prunellae against Thyroid-Associated Ophthalmopathy Based on Network Pharmacology and Molecular Docking. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **20**, Article No. 229. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03022-2>
- [69] Woeller, C.F., Roztocil, E., Hammond, C. and Feldon, S.E. (2019) TSHR Signaling Stimulates Proliferation through PI3K/Akt and Induction of Mir-146a and Mir-155 in Thyroid Eye Disease Orbital Fibroblasts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **60**, 4336-4345. <https://doi.org/10.1167/iovs.19-27865>
- [70] 马飞. 视网膜 Sonic hedgehog 信号介导 PI3K/AKT 通路在豚鼠形觉剥夺性近视模型中的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2014.