

PTEN在肝脏疾病中的分子机制与治疗潜力研究进展

胡泉东^{1,2*} 李美静³ 周斌¹ 金思豪¹ 张哲¹

(¹绍兴职业技术学院医学院, 绍兴 312000; ²南昌大学基础医学院, 南昌 330006;

³烟台毓璜顶医院肝胆外科, 烟台 264000)

摘要 PTEN作为PI3K/AKT/mTOR信号通路的关键负调控因子, 通过其脂质磷酸酶活性及表观遗传调控机制(包括m⁶A修饰、乙酰化及PTEN-L亚型), 在多种肝脏疾病发生发展中发挥核心作用。该文系统综述PTEN在急性肝损伤、肝炎、代谢相关性脂肪肝病(MAFLD)、肝纤维化和肝细胞癌(HCC)中的调控机制, 重点阐述其对氧化应激、免疫应答、脂质代谢和肿瘤微环境的调控作用。基于现有证据, 靶向PTEN的基因治疗、活性调控及靶向递送等策略为肝脏疾病防治提供了新方向。

关键词 PTEN; 肝脏疾病; PI3K/AKT/mTOR; 靶向治疗

Research Progress on Molecular Mechanism and Therapeutic Potential of PTEN in Liver Diseases

HU Quandong^{1,2*}, LI Meijing³, ZHOU Bin¹, JIN Sihao, ZHANG Zhe¹

(¹Medical School of Shaoxing Vocational & Technical College, Shaoxing 312000, China; ²Basic Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ³Hepatobiliary Surgery Department of Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China)

Abstract As a key negative regulator of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, PTEN plays a central role in the occurrence and development of a variety of liver diseases through its lipid phosphatase activity and epigenetic regulation mechanism (including m⁶A modification, acetylation and PTEN-L subtype). This article reviews the regulatory mechanisms of PTEN in acute liver injury, hepatitis, MAFLD (metabolic fatty liver disease), liver fibrosis and HCC (hepatocellular carcinoma) focusing on its regulatory effects on oxidative stress, immune response, lipid metabolism and tumor microenvironment. Based on the existing evidence, gene therapy, activity regulation and targeted delivery strategies targeting PTEN provide a new direction for the prevention and treatment of liver diseases.

Keywords PTEN; liver disease; PI3K/AKT/mTOR; targeted therapy

肝脏是人体物质代谢与能量稳态调节的核心器官, 其功能紊乱可引发包括肝损伤、代谢相关性脂肪肝病(metabolic fatty liver disease, MAFLD)、肝纤维化及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在内的一系列疾病。这些疾病的发生通常与关键信号通路的异常激活密切相关, 其中磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin,

PI3K/AKT/mTOR)信号通路的过度激活尤为突出, 已成为驱动肝细胞恶性转化及代谢失调的共同机制。第10号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)是该通路最重要的内源性负调控因子, 通过其脂质磷酸酶活性催化磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸[phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate, PIP3]的去磷酸化, 从而有效抑制AKT信号转导。近年研究表

收稿日期: 2025-11-13

接受日期: 2026-01-08

浙江省教育厅科研项目(批准号: Y202456093)资助的课题

*通信作者。Tel: 0575-88340805, E-mail: 1640913293@qq.com

Received: November 13, 2025

Accepted: January 8, 2026

This work was supported by the Scientific Research Project of Zhejiang Provincial Department of Education (Grant No. Y202456093)

*Corresponding author. Tel: +86-575-88340805, E-mail: 1640913293@qq.com

明, PTEN的功能远超出传统认知, 其活性受到转录后修饰[如 N^6 -甲基腺苷(N^6 -methyladenosine, m^6A)甲基化、乙酰化]、亚细胞定位及新型亚型PTEN-L介导的胞间转移等多层次精密调控, 构成了一个动态且复杂的网络系统。

本综述旨在系统总结PTEN调控网络的最新进展, 重点探讨其在肝脏稳态维持及疾病发生中的多维度功能, 包括在自噬、凋亡、免疫微环境及代谢重编程等方面的调控作用, 并对靶向PTEN的治疗策略前景进行展望, 以期为肝脏疾病的机制研究与临床干预提供新思路。

1 PTEN的分子功能与动态调控网络

1.1 PTEN的经典信号通路调控

PTEN通过其脂质磷酸酶活性, 将PIP3去磷酸化为磷脂酰肌醇(4,5)-二磷酸[phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate, PIP2], 从而抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路的激活。PTEN缺失导致PIP3增多, 激活AKT, 进而促进细胞增殖、存活和代谢(如糖酵解和脂质合成)^[1]。AKT通过磷酸化结节性硬化复合物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)解除其对脑富集Ras同源蛋白(Ras homolog enriched in brain, RHEB)的抑制, 进而激活mTORC1(mammalian target of rapamycin complex 1), 促进蛋白质合成与细胞生长^[2]。蛋白酪氨酸磷酸酶4A1(protein tyrosine phosphatase 4A1, PTP4A1)可通过与PTEN相互作用并激活PI3K/AKT/GSK α 轴, 促进肝内胆管细胞癌的发生发展; 而PTEN缺失同样参与肿瘤发生过程^[3]。PTEN通过抑制黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)介导的PI3K/AKT信号, 调控细胞迁移和侵袭。PTEN缺失导致FAK磷酸化修饰水平升高, 更多FAK分子被磷酸化激活。激活PI3K/AKT通路, 可重塑细胞表型, 促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和肿瘤转移^[4]。

1.2 细胞周期与代谢调控

PTEN通过调控细胞周期相关蛋白抑制 G_1/S 期转换。PTEN缺失导致AKT激活, 抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)活性, 从而引起细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)表达量增多, 促进细胞增殖失控^[5]。shRNA介导PTEN基因沉默, 抑制体外大鼠神经干细胞的存活^[6]。PTEN通过抑制AKT, 抑制Bcl-2相关死亡促进子(Bcl-2-associated

death promoter, BAD)的磷酸化, 激活线粒体凋亡通路, 促进FOXO家族蛋白(如FOXO1/3)入核, 激活促凋亡基因(如BIM、FASL)。PTEN缺失导致AKT过度活化, 促进脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)表达, 同时PTEN缺失导致AKT信号通路过度活化, 通过调控脂质代谢相关分子的表达与活性, 促进脂肪酸合成酶[如乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、FASN]的表达上调, 同时抑制脂肪酸 β 氧化通路的关键调控因子过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)(主要包括PPAR α 、PPAR γ 亚型)的活性, 最终导致细胞内脂肪酸合成增加、分解减少, 脂质异常累积, 为肿瘤细胞的增殖、存活及侵袭提供能量与物质基础^[7]。PTEN通过PI3K/AKT通路调控糖脂代谢, 抑制AKT介导的葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)膜转运, 减少葡萄糖摄取, 抑制固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c)的活化, 抑制FASN、ACC的表达^[8]。值得注意的是, PTEN对AKT的调控具有组织特异性, 肝细胞PTEN敲除可诱导严重脂肪变性, 而肠道特异性缺失则通过胆汁酸-FXR轴影响肝脏再生^[9]。

1.3 PTEN功能的多维度调控机制

近年研究突破传统信号通路框架, 揭示PTEN功能受多层次动态调控网络的精密控制, 这些调控机制并非孤立运作, 而是相互影响、协同或拮抗, 共同决定PTEN在肝脏稳态与疾病中的作用(图1)。该动态调控网络的失衡, 是肝细胞癌、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及肝纤维化等肝脏疾病发生发展的重要分子基础。PTEN的转录后修饰、亚型转换及蛋白互作之间存在广泛的交叉对话(cross-talk), 构成复杂的调控网络。 m^6A 甲基化阅读蛋白YTHDF2通过识别PTEN mRNA的RRACH序列基序(如 m^6A -285位点), 促进其被CCR4-NOT复合体降解, 丝氨酸羟甲基转移酶2(serine hydroxymethyltransferase 2, SHMT2)通过调节PTEN的 m^6A 修饰促进胶质母细胞瘤的发生^[10]。YTHDF1作为参与 m^6A 修饰信号通路的阅读器蛋白之一, 在癌组织和细胞中高表达, 与患者的临床预后相关。 m^6A 甲基化修饰不仅直接调控PTEN mRNA的稳定性, 其阅读蛋白如YTHDC1的活性也可能受到上游代谢信号或应激条件的调节, 从而与蛋白质

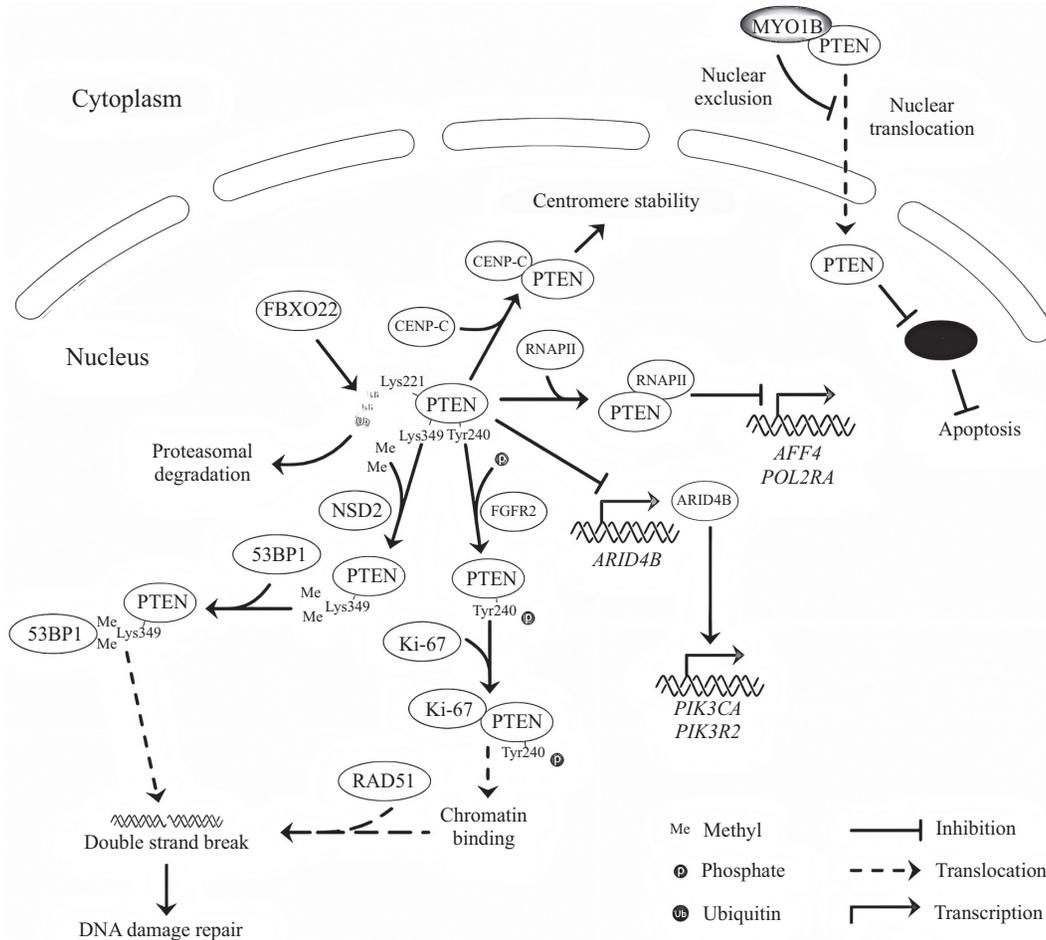


图1 PTEN在细胞核中的信号转导(根据参考文献[4]修改)

Fig.1 Signal transduction of PTEN in nucleus (modified from reference [4])

翻译后修饰层级的调控相联动^[11]。在肝脏中,沉默调节蛋白1(sirtuin 1, SIRT1)介导PTEN去乙酰化,一方面促进PTEN的膜定位,另一方面增强PTEN的蛋白稳定性;而SIRT1自身的表达与活性又受到代谢压力(如高脂)和氧化应激的调控,这一调控网络可能为m⁶A修饰提供了功能执行途径。此外,PTEN的经典胞质亚型(PTEN-C)与长亚型(PTEN-L)之间可能存在功能互补或竞争关系。近期研究提示,在代谢应激下,PTEN-L的生成可能增加,其独特的分泌与细胞间转移能力可对局部微环境中其他细胞的PTEN功能(包括其修饰状态)产生旁分泌调控效应,形成空间上的网络化调控^[12]。在特定肝脏病理环境下,多种PTEN调控机制被共同激活或抑制,协同驱动疾病进程。在HCC中,不仅存在PTEN经典亚型的表达沉默或活性降低,其调控网络亦发生广泛重塑。PTEN在肿瘤组织中的表达水平显著降低,PTEN沉默机制可能与miRNA活性有关^[13]。PTEN-L通过抑制核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)/VEGF轴从而抑制肿瘤血管生成,与

此同时,肿瘤微环境中的特定miRNAs(如miR-21、miR-221/222)往往异常高表达,它们通过靶向PTEN mRNA的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)促进其降解,与PTEN-L的缺失共同导致PTEN肿瘤抑制功能的全面丧失。这种mRNA稳定性调控与蛋白质亚型转换的协同失活,是HCC中PTEN信号通路深度抑制的关键特征^[13]。在NAFLD向非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及肝纤维化演进的过程中,PTEN的调控网络同样扮演核心角色。SIRT1介导的PTEN去乙酰化水平增强,是其发挥脂质代谢调节作用的重要机制;而这一过程与线粒体质量控制紧密相连。PTEN/PI3K/AKT信号通路的失调会破坏线粒体功能,受损线粒体的清除则主要依赖PTEN诱导假定激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)介导的线粒体自噬^[12]。研究证实,在肝脏代谢应激中,SIRT1活性下降与PINK1介导的线粒体自噬受损往往并存,它们共同导致PTEN功能不全、脂质堆积加剧及线粒体损伤累积,

从而推动单纯性脂肪肝向炎症和纤维化发展^[14]。特别值得注意的是,在肝纤维化模型中,诱导线粒体自噬(如通过PINK1途径)可显著抑制肝星状细胞活化与细胞外基质沉积^[14]。PTEN在杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)/微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)患者中的表达水平较无遗传不稳定性患者降低了50%,PTEN与miRNA表达水平呈显著负相关^[15]。

上述多维度的调控机制(如SIRT1介导的去乙酰化修饰、m⁶A表观修饰调控、代谢压力与氧化应激的影响等),最终均通过调控PTEN核心脂质磷酸酶活性来发挥作用;PTEN则依靠这一核心活性,进一步对PI3K/AKT/mTOR、FAK、细胞周期及凋亡相关通路进行精准调控,从而整合性地实现抑癌与代谢调节的双重功能。在肝脏疾病背景下,遗传不稳定(如LOH/MSI)、表观遗传修饰(如m⁶A、乙酰化)、miRNA干扰及蛋白质亚型转换等不同层级的机制,共同构成一个动态的、疾病特异性的PTEN功能调控网络。深入解析该网络中各个节点间的相互作用,对于揭示肝脏疾病的分子本质及开发以PTEN调控网络为靶点的精准治疗策略至关重要。

2 PTEN在肝脏疾病中的病理机制

在肝脏中,PTEN的表达和活性对维持肝细胞稳态和正常肝功能至关重要。PTEN功能的丧失或表达下调会导致PI3K/AKT/mTOR信号通路的过度激活,进而促进细胞增殖、抑制细胞凋亡,并参与多种病理过程的发生发展,包括肝损伤、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌(表1)。

2.1 PTEN与急性肝损伤(acute liver injury, ALI)

2.1.1 氧化应激与炎症反应调控 在对乙酰氨基

酚(acetaminophen, APAP)诱导的ALI模型中,PTEN表达下调导致AKT过度活化,抑制叉头框蛋白O3(forkhead box O3, FOXO3)介导的抗氧化基因(SOD2、CAT)表达,加剧氧化损伤,ALI患者肝组织中PTEN表达水平与炎症评分(如HAI指数)呈显著负相关^[16]。PTEN缺失巨噬细胞中Notch1信号中断,RBPj κ 和NRF2结合减少,并激活STING信号。此外,与原代肝细胞共培养时,STING激活的PTENM-KO巨噬细胞产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)并释放TNF- α ,导致肝细胞坏死^[16]。PTEN缺陷的胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)细胞赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)可抑制NF- κ B-PATZ1信号通路,上调嗅介质样蛋白-3(olfactomedin-like protein 3, OLFML3)表达,诱导小胶质细胞浸润代偿性增加^[17]。LPS降低PTEN磷酸化水平,促进炎症发展,PTEN缺失促进IKK β 磷酸化,促进NF- κ B核转位,上调TNF- α 、IL-6等促炎因子表达;紫杉醇(paclitaxel, PTX)处理则提高PTEN磷酸化水平,抑制炎症反应、恢复BDNF/TrkB信号通路和挽救突触损伤,有效地减轻LPS诱导的效应^[18]。鞣质可通过PTEN/PI3K/AKT途径触发氧化应激,引起L8824细胞凋亡、坏死和免疫功能障碍^[19]。白藜芦醇(resveratrol, Res)促进PTEN表达及PTEN下游信号分子AKT磷酸化,提高EPC的体外成血管能力,抑制PI3K/AKT/mTOR通路促进自噬修复肝损伤,减轻肝脏氧化损伤^[20]。丹参酮IIA给药后,miR-499表达显著下调,而PTEN表达则明显上调,抑制炎性小体NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)活化。miR-499敲除有效促进细胞增殖、迁移和增强人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)的血管样管腔形成能力,减

表1 PTEN的主要生物学功能及其在肝脏中的作用

Table 1 Main biological functions of PTEN and its roles in liver

功能类别 Functional category	具体机制 Specific mechanism	生理作用 Physiological roles	病理状态下的变化 Changes under pathological conditions
Lipid phosphatase activity	Dephosphorylate PIP3 and inhibit the PI3K/AKT pathway	Maintain hepatocyte homeostasis and inhibit abnormal proliferation	Downregulated expression and excessive activation of the pathway
Protein phosphatase activity	Dephosphorylate multiple signaling proteins	Participate in cell cycle regulation and differentiation	Closely related to hepatic stellate cell activation
Nuclear function	Participate in DNA damage repair and genome stability	Maintain the genomic integrity of hepatocytes	Increased risk of liver cancer when deleted
Regulate cell apoptosis	Promote programmed cell death through multiple pathways	Maintain the health of hepatocyte population	Inhibition leads to the accumulation of activated hepatic stellate cells

轻肝脏炎症反应。双荧光素酶报告基因测定证明, PTEN含有miR-499-5p的直接结合位点^[21]。在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的研究中发现凉膈散(Liangge san, LGS)通过调节miR-21/PTEN轴来诱导巨噬细胞从促炎表型向抗炎表型转变, 从而减轻LPS诱导的ALI, 说明PTEN在炎症中具有重要的调控作用^[22]。

2.1.2 凋亡与坏死性凋亡 PTEN作为促凋亡基因抑制细胞凋亡, 调控TGF- β 和Wnt/ β -catenin等通路, 促进EMT、血管生成和调节肿瘤微环境^[23]。PTEN通过负性调节磷脂酰肌醇3-激酶/苏氨酸激酶(PI3K/AKT)通路, 在调控细胞凋亡和坏死中发挥重要作用。毒死蜱(chlorpyrifos, CPF)可通过调控ROS/PTEN/PI3K/AKT轴, 引发氧化应激, 诱导鱼肝细胞凋亡和坏死, 且损伤类型呈剂量依赖性。随着PTEN表达水平的增加, PI3K/AKT、Bcl-2和caspase-8的表达水平显著降低。相反RIPK1/RIPK3/MLKL和Bax/Cyt-c/caspase-3表达水平增加, 细胞凋亡水平呈先升高后降低的趋势^[24]。PTEN通过AKT/FOXO1轴下调促凋亡蛋白(pro-apoptotic protein)表达, 减少肝细胞凋亡, PTEN缺失通过RIPK3/MLKL通路促进坏死性凋亡, 加重肝损伤^[16]。酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl coenzyme A synthetase long chain family, member 4, ACSL4)通过改变细胞脂质组成来调控细胞对铁死亡的敏感性。ACSL4也是铁死亡执行过程中不可或缺的成分。敲除或缺失ACSL4可抑制细胞膜中长链多不饱和脂肪酸的富集, 减少脂质过氧化的底物, 进而使细胞表现出对铁死亡的抵抗。铁除了诱导软骨细胞凋亡和软骨细胞外基质降解外, 还影响软骨细胞FGF23和SOX9的表达, 可提高软骨细胞PTEN、PI3K、AKT和FOXO1的表达水平, 并呈剂量依赖性抑制p-PI3K、p-AKT和p-FOXO1的表达^[25]。

PTEN通过抑制ACSL4磷酸化减少脂质过氧化, 使肝细胞在铁死亡诱导剂erastin诱导下的存活率提高3倍^[13]。TRPV1-SFXN2轴通过调节PINK1-帕金森蛋白(Parkin)-核内体分选复合物相关蛋白1(sequestosome 1, SQSTM1)轴来抑制线粒体自噬^[26]。抑制氧化剂DJ-1和PTEN之间的相互作用可以增强PTEN磷酸酶活性, 抑制p-IKK/NF- κ B/Beclin1途径, 减少有害自噬, 减轻缺氧/复氧损伤^[27]。研究指出预注射BMSC Exos的肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)组小鼠ALT、AST水

平显著降低, 并进一步证实BMSC-外泌体miR-25-3p是通过PTEN调控p53信号通路抑制细胞凋亡的^[28]。PTEN一方面通过去磷酸化ACSL4抑制其活性, 减少多不饱和脂肪酸的酯化; 另一方面通过维持GPX4蛋白稳定性来增强细胞的抗氧化防御能力。这种双重调控使PTEN成为细胞死亡的关键调控节点。在联合治疗中, 建议采用PTEN激活剂联用N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)增强抗氧化效果, 开发肝靶向纳米颗粒(如GalNAc-siRNA)以精准递送PTEN调节剂。

PTEN通过调控氧化应激、炎症反应和细胞死亡模式在急性肝损伤中发挥保护作用。基因治疗和天然化合物干预展现出潜力, 但需进一步优化靶向递送系统, 解决AAV载体的免疫原性和长期安全性问题, 推动临床验证。

2.2 PTEN在肝炎中的作用机制

2.2.1 PTEN与病毒性肝炎 慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染与肝硬化、炎症和肝细胞癌密切相关。HBV利用多种策略逃避宿主免疫监视, 是影响HBV相关发病机制的主要因素。程序性细胞死亡1(programmed cell death 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)信号转导在调节T细胞稳态中起关键作用。HBV A基因型与G基因型的乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)均可严重破坏线粒体形态, 并诱导PINK1/Parkin介导的线粒体自噬。HBx蛋白通过诱导线粒体结构与功能异常促进肝损伤进展, 而选择性清除功能失调的线粒体对维持细胞稳态与细胞存活至关重要^[29]。研究发现在慢性乙型肝炎患者和接受pHBV1.3流体动力学注射的小鼠肝组织中, PTEN的表达水平显著降低, β -连环蛋白/PD-L1水平增加, 指出PTEN的减少促进了HBV的肝癌细胞中的 β -连环蛋白/c-Myc信号转导和PD-L1表达, 降低了IL-2的分泌, 并诱导了T细胞凋亡^[30]。丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染患者肝组织中miR-21-5p表达水平显著增加, HBx上调miR-21靶向抑制PTEN表达, 激活PI3K/AKT通路, 促进肝细胞异常增殖和病毒复制^[31]。DNA甲基化抑制剂5-氮杂胞苷通过PTEN-PI3K/AKT信号转导通路及VDR信号轴, 一方面降低HBV转基因小鼠的尿蛋白水平, 另一方面减轻其肾脏炎症反应^[32]。研究表明, 龙柴方或可通过上调PETN蛋白水平来抑制PI3K/AKT通路, 进而减少P-gp表达, 从而

增强恩替卡韦的抗HBV疗效,而且HCV相关肝炎肝组织中PTEN表达水平与纤维化程度呈负相关^[33]。

肝郁脾虚证(liver depression and spleen deficiency syndrome, LDSDS)和脾胃湿热证(spleen-stomach dampness-heat syndrome, SGDHS)是在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)中观察到的两种主要中医证候。通过流式细胞术检测了T淋巴细胞的含量,并通过酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定了HMGB1/PTEN/PI3K轴相关蛋白的表达水平。两种综合征患者的CD8⁺ T细胞水平均低于健康对照组, HMGB1/PTEN/PI3K轴可能在调节两种综合征之间外周免疫差异的形成中起重要作用^[34]。

2.2.2 PTEN与自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH) 调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)是免疫系统中关键的调节性T细胞亚群,通过抑制过度免疫反应维持机体稳态,其功能异常与自身免疫性疾病、肿瘤免疫逃逸等密切相关。研究表明,PTEN通过特异性抑制AKT/mTOR信号通路维持Treg细胞的抑制功能。PTEN缺失导致AKT(Ser473)磷酸化水平增加3.2倍,进而抑制Foxp3表达,损害Treg细胞的免疫抑制能力^[35]。AIH患者外周血CD4⁺ T细胞中PTEN mRNA表达水平较健康对照组降低(58±7)%($P<0.001$),且与Treg细胞比例呈正相关($r=0.82$, $P=0.003$)。在T细胞特异性PTEN敲除小鼠中Treg细胞比例下降(42±5)%,并自发发展为AIH样肝炎。PTEN缺陷使肝巨噬细胞M1/M2值从1:2.1逆转为3.5:1,促炎因子TNF- α 和IL-6分泌量增加(4.8±0.7)倍^[36]。单细胞RNA测序发现,PTEN缺失导致巨噬细胞中NF- κ B通路活性增加2.3倍,同时抑制PPAR γ 信号^[37]。

2.2.3 PTEN与药物性肝炎 在多重药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)中存在线粒体功能的破坏,视神经蛋白(optineurin, OPTN)消融引起的有丝分裂吞噬缺陷导致DILIs中线粒体稳态中断并加重肝细胞坏死,而OPTN过表达则依赖于其有丝分裂吞噬功能保护DILI,PTEN诱导的激酶1参与其中^[38]。PTEN通过激活Nrf2信号通路减轻乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)诱导的氧化应激。PTEN抑制剂VO-OHpic预处理后,ALT水平显著提高,肝损伤加重。在PTEN缺失巨噬细胞中Notch1信号中断,RBPjk和NRF2结合减少,并激活STING信号。此外,与原代肝细胞共培养时,STING激活的PTENM-KO巨噬细胞产生ROS并释放TNF- α ,导致肝细胞坏死。巨噬细

胞PTEN-NICD/NRF2-STING轴在调节氧化应激诱导的AILI肝脏炎症和坏死性下垂中起关键作用,提示其具有治疗无菌性肝脏炎症的潜力^[39]。赭曲霉毒素A(ochratoxin A, OTA)可上调肝组织中的PTEN及促凋亡基因,下调抗凋亡基因的表达;而槲皮素处理可增强OTA介导的大部分肝毒性作用^[40]。化疗药物如吡柔比星(Pirarubicin, THP)也可引起剂量依赖性肝毒性,其机制与肝脏炎症密切相关。THP诱导大鼠肝脏PTEN表达上调,炎症因子表达水平增加,黄芩素(scutellarein, Sc)可有效缓解上述变化。在原代肝细胞中进一步证实Sc能有效抑制PTEN,调节AKT/NF- κ B信号通路,抑制肝脏炎症,最终保护肝脏^[41]。

2.2.4 肝炎靶向PTEN的治疗策略 AAV8载体递送PTEN基因可显著减轻刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)诱导的自身免疫性肝炎小鼠模型的肝损伤^[36]。白藜芦醇通过上调PTEN表达抑制NF- κ B信号通路,减轻酒精性肝炎炎症反应^[37]。在HBV转基因小鼠模型中,负载PTEN mRNA的脂质纳米颗粒可靶向作用肝细胞,显示出抗病毒和抗纤维化作用^[38]。组织特异性递送治疗可以成为未来治疗肝炎的一个方向。开发N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, GalNAc)靶向递送系统修饰的siRNA可以提高肝炎治疗特异性^[39]。PTEN调节剂与现有抗病毒药物联用可能提高疗效^[40],但是需要更多临床前安全性评估和临床试验验证^[41]。

2.3 PTEN与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)

2.3.1 PTEN缺失驱动脂代谢失衡 肝细胞特异性PTEN敲除(liver-specific PTEN knockout, LPTENKO)小鼠模型是研究NAFLD的经典模型。该模型自发地表现出严重的肝脏脂肪变性、胰岛素抵抗,并最终进展为非酒精性脂肪性肝炎和肝细胞癌,其核心机制在于PTEN缺失可导致PI3K/AKT/mTOR信号通路过度激活^[42]。PTEN缺失通过双重机制(合成增强-氧化抑制)驱动肝细胞脂质沉积。PTEN抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路调控肝细胞脂质代谢。PTEN缺失导致AKT活化,活化的AKT和mTORC1促进关键转录因子固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)的成熟与核转位。SREBP-1c作为脂肪生成的主开关,可上调其下游靶基因的表达,包括FASN、ACC和硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1),从而极大地增强肝脏的从头脂质合成(*de novo* lipid synthesis,

DNL)能力,导致甘油三酯(triglyceride, TG)在肝细胞内大量积累。PTEN缺失通过AKT信号抑制肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)的活性,后者是长链脂肪酸进入线粒体进行 β -氧化的限速酶。这一作用阻断了脂肪酸的分解代谢途径,进一步加剧了肝细胞内的脂质堆积^[43]。清道夫受体A类成员3(scavenger receptor class A member 3, SR-A3)与代谢性疾病有关,SR-A3表达抑制可诱发仓鼠出现高脂血症、高血糖、胰岛素抵抗及脂肪肝变性。在NAFLD进程中,肝脏SR-A3表达进一步下调,且该现象在人类患者与动物模型中均存在。SR-A3敲低可促进E3连接酶XIAP介导的PTEN蛋白酶体泛素化,进而激活AKT。SR-A3通过抑制XIAP/PTEN/AKT轴缓解肝脏脂肪代谢紊乱^[44]。肝脏特异性*Ube2f*基因敲除以mTORC1依赖的方式减弱PTEN缺失诱导的脂肪变性^[45]。研究证明,肝脏PTEN的转录诱导是由*ChREBP*驱动的,在肝脏*ChREBP*基因敲除条件下,PTEN表达水平降低,可显著增强高脂肪和蔗糖喂养小鼠的胰岛素敏感性,导致FGF21释放量增加,从而改善全身胰岛素敏感性^[46]。

2.3.2 炎症与氧化应激 肝细胞内脂质,特别是游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)过量会诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和线粒体功能紊乱,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量产生。ROS可激活炎症小体(如NLRP3)和促炎信号通路(如NF- κ B),招募和激活免疫细胞,引发肝脏炎症^[47]。PTEN缺失激活AKT/mTORC1/SREBP-1c通路,导致肝脏的DNL能力显著增强,造成肝细胞内脂质,特别是FFAs大量堆积。AKT可直接激活IKK复合物,进而磷酸化并降解I κ B α ,释放NF- κ B使其入核。NF- κ B作为核心的促炎转录因子,可启动肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等大量炎性细胞因子和趋化因子的转录,招募巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞浸润肝脏,放大炎症反应。过量的FFAs涌入线粒体进行 β -氧化,超出其处理能力,导致电子传递链(electron transport chain, ETC)效率低下,ROS大量泄漏^[48]。

炎症环境和高水平的ROS可抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)的活性,后者是脂肪酸氧化相关基因的主要调控者。这导致脂肪酸氧化进一步受

阻,脂质清除能力下降,脂质堆积更为严重。PTEN激活PPAR α /PGC-1 α 轴增强线粒体脂肪酸 β 氧化能力,PTEN的缺失导致细胞氧化能力下降,产生过量ROS,加剧脂毒性,而橙皮素通过AMPK α -Drp1/PINK1-Par-kin信号通路调节线粒体动力学和线粒体自噬,预防非酒精性脂肪性肝炎^[49]。PTEN缺失模型中产生的ROS和脂毒性物质(如饱和脂肪酸棕榈酸)是NLRP3炎症小体的经典激活信号。在PTEN缺失的肝细胞中,NLRP3炎症小体活化水平显著升高。NLRP3炎症小体切割pro-caspase-1成为活化的caspase-1,后者进而介导IL-1 β 和IL-18的成熟与分泌。这些细胞因子在驱动MASH的炎症和肝细胞损伤中起着至关重要的作用。PTEN缺失不仅影响肝细胞,也调控肝脏中的免疫细胞功能。例如,在肝巨噬细胞(K \ddot{u} pffer细胞)中,PTEN缺失会通过增强AKT/mTOR信号促进其向促炎(M1)表型极化,并抑制其向抗炎(M2)表型转化,从而维持一个持续促炎的肝脏环境。此外,PTEN在调控T细胞及其他免疫细胞功能中发挥重要作用,进而影响肝脏免疫监视^[50]。SR-A3通过抑制E3连接酶XIAP介导的PTEN降解来稳定PTEN蛋白水平。在MASH模型中,SR-A3表达下调,而恢复其表达可减轻氧化应激和炎症反应。这表明SR-A3/XIAP/PTEN轴是一个极具潜力的治疗靶点^[44]。

2.3.3 肠道-肝脏轴交互作用 肠道-肝脏轴作为肠道及其微生物群与肝脏间的关键双向交流通路,主要依赖门静脉系统实现物质与信号传递。肠道中的微生物代谢产物、细菌组分及营养物质经门静脉进入肝脏,而肝脏分泌的胆汁酸、抗体等物质则反向作用于肠道,调控肠道菌群组成与肠道屏障功能。肝脏产生的TNF- α 、IL-6等炎症因子进入全身循环后,可破坏肠道屏障完整性并影响肠道免疫反应,形成肠道-肝脏炎症循环,进一步放大炎症反应与代谢紊乱。肠道屏障受损时,肠腔内的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等细菌产物及微生物相关分子模式(microbe-associated molecular patterns, MAMPs)可突破肠道屏障,经门静脉系统侵入肝脏^[14]。这些物质通过激活肝脏内的Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)等模式识别受体,触发NF- κ B及炎症小体等炎症通路,促进TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子释放,招募并激活免疫细胞,最终引发肝细胞损伤。同时,该炎症反应可诱导胰岛素抵抗并抑制脂肪酸氧化,进一步加剧肝细胞脂质积累,形成病理损伤恶性循环^[51]。

PTEN不仅在肝脏中表达,在肠道上皮细胞中亦呈高表达状态,其对维持肠道屏障完整性具有关键作用(图2)。PTEN通过其C末端磷酸酶结构域,特异性将PIP3去磷酸化为PIP2,从而负向调控PI3K/AKT/mTOR信号通路,直接阻断PIP3对下游效应蛋白(如AKT)的招募与激活^[52]。PTEN可直接与紧密连接支架蛋白(如ZO-1)结合,稳定其与肌动蛋白细胞骨架的连接,参与维持细胞顶-基底极性^[53]。PTEN的缺失或功能障碍会从上述两个层面破坏紧密连接复合体稳定性,导致肠道上皮细胞中Occludin、Claudin-1等连接蛋白表达下调及定位异常,显著增加肠道通透性,引发“肠漏”现象,为细菌产物及MAMPs侵入肝脏创造条件^[54]。此外,PTEN缺失导致的肝脏免疫反应变化可间接影响肠道菌群组成。肝脏炎症会减少胆汁酸分泌并改变其组成,而胆汁酸作为肠道菌群生态平衡的关键调节因子,其异常会导致肠道内致病菌(如肠球菌、变形菌)过度增殖,有益菌(如阿克曼菌、双歧杆菌)数量减少,进一步加剧肠道菌群失调。肠道微生物代谢产物与PTEN表达之间存在双向调控关系。短链脂肪酸中的丁酸可通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性上调PTEN表达,进而抑制AKT过度激活;而氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)、次级胆汁酸等有害代谢物则可能通过诱导氧化应激与炎症反应抑制PTEN表达,形成恶性循环^[55]。在正常生理状态下,PTEN通过负向调控PI3K/AKT/mTOR信号通路维持肠道屏障功能。PTEN功能缺失时,PIP3

水平升高,招募并激活AKT,激活的AKT进一步磷酸化并抑制结节性硬化复合物1/2(tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/TSC2)表达,最终导致mTORC1激活。PI3K/AKT/mTOR通路的激活常伴随转录因子ZEB1上调,ZEB1作为E-钙黏蛋白(E-cadherin)和Occludin的强力转录抑制因子,在结肠癌等模型中,Claudin-1的上调可进一步诱导ZEB1表达,形成恶性循环以抑制Occludin,从而促进肿瘤侵袭转移^[54]。此外,PI3K/AKT信号激活还可直接干扰Occludin和Claudin-1在细胞膜顶端的锚定,导致这些蛋白从膜上脱落进入胞质。在肿瘤或其他病理状态下,mTOR的过度激活会下调Occludin和Claudin-1的表达,并干扰其在细胞膜顶端的正确定位,导致“旁路渗漏”,破坏肠道屏障完整性^[56]。这一病理过程与肠道-肝脏轴的炎症循环相互促进,共同加剧代谢紊乱与器官损伤。研究发现,金纳米球(gold nanospheres, GNS)可通过上调紧密连接蛋白Claudin-1和ZO-1的表达,显著富集Ligilactobacillus属益生菌,进而恢复肠道屏障功能。靶向代谢组学分析显示,GNS可通过显著增加PTEN蛋白水平,抑制NF- κ B活化,促进肠内吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)和吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)的产生,并激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)通路^[57]。

2.4 PTEN与肝纤维化、肝硬化

PTEN是一个重要的肿瘤抑制基因,它通过拮抗PI3K/AKT信号通路,在调控细胞增殖、凋亡、代谢和

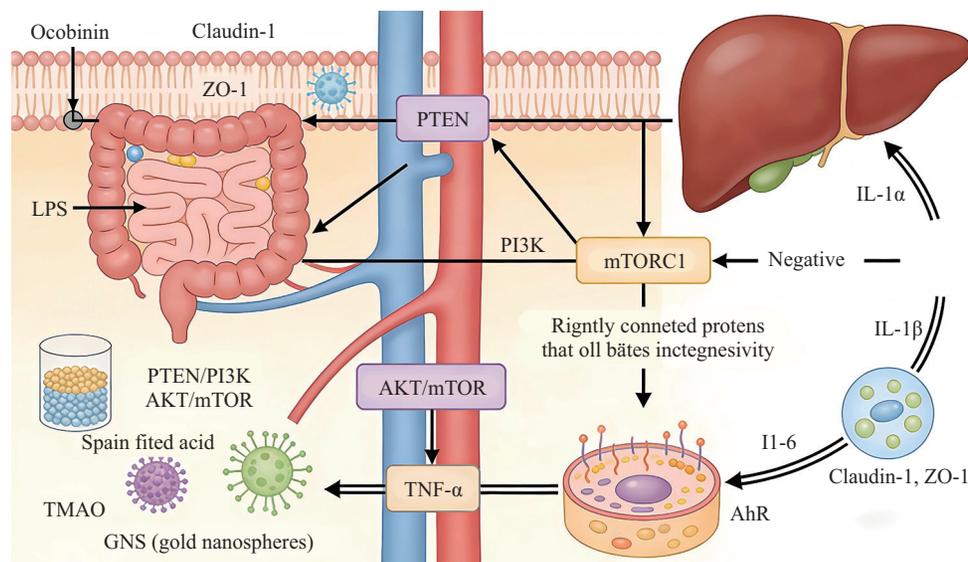


图2 PTEN在肠道-肝脏轴中的调控

Fig.2 Regulation of PTEN in the gut-liver axis

迁移中起核心作用。近年研究发现, PTEN的表达变化与肝纤维化的发生、发展及逆转密切相关。PTEN功能的丧失或表达下调会导致PI3K/AKT/mTOR信号通路的过度激活, 进而促进细胞增殖、抑制细胞凋亡, 并参与多种病理过程的发生发展, 包括肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。

2.4.1 PTEN在肝纤维化/肝硬化中的表达变化 肝星状细胞的活化、增殖和凋亡抵抗是肝纤维化发生的中心环节。免疫组化分析显示, 在正常大鼠肝组织中PTEN广泛表达于细胞质, 而在纤维化肝组织中, PTEN阳性细胞数明显减少, 主要分布于纤维间隔、汇管区及增生的胆管周围细胞处。这种表达变化与肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化标志物 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达呈显著负相关^[58]。在四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)诱导的大鼠肝纤维化模型中, 随着纤维化进展, 肝组织中PTEN的mRNA和蛋白表达水平均显著下调。在造模1~5周, 大鼠肝组织内PTEN蛋白的阳性吸光度值从 2.23 ± 0.02 降至 0.98 ± 0.01 , 而mRNA表达水平也呈现类似下降趋势, 当停止造模让肝脏自发逆转时, PTEN的表达则会逐渐回升, PTEN表达变化与肝纤维化进程密切相关且可能具有可逆性。这表明PTEN的表达与纤维化程度呈负相关, PTEN可能是一个重要的内源性抗纤维化因子^[59]。在胆汁淤积性肝纤维化模型中, 也观察到类似现象。研究发现, 胆总管结扎后1~4周, 大鼠肝组织中PTEN蛋白表达量逐渐减少, 而活化的肝星状细胞增多, 但凋亡的HSCs比例却逐渐下降[凋亡指数从 $(4.57\pm 0.41)\%$ 降至 $(2.88\pm 0.50)\%$]。相关性分析显示, PTEN蛋白表达与在体HSCs凋亡指数呈

显著正相关($r=0.76, P<0.01$), 表明PTEN表达下调可能导致活化HSCs凋亡受阻, 从而促进肝纤维化进展^[60]。

肝硬化是肝纤维化进一步发展的结果, 以肝小叶结构破坏和假小叶形成为特征, 是多种慢性肝病的终末阶段。研究表明, PTEN在肝硬化组织中的表达水平显著低于正常肝组织, 且随着疾病进展, 表达水平进一步降低。在CCl₄诱导的大鼠肝纤维化模型中, 随着纤维化进展至早期肝硬化阶段, 肝组织中PTEN的表达降至最低水平。研究表明, PTEN在肝硬化组织中的表达水平显著低于正常肝组织, 且随着疾病进展, 表达水平进一步降低^[59]。临床相关性研究显示, 在人类肝硬化组织中也观察到PTEN表达下调的现象。这种下调与肝硬化的病因无关, 在各种原因(病毒性、酒精性、胆汁淤积性等)引起的肝硬化中均可见到。此外, PTEN表达水平与肝硬化患者的临床预后也存在关联, PTEN表达水平较低的患者往往预后较差, 更易发展为肝细胞癌^[61]。

2.4.2 PTEN调控肝纤维化/肝硬化的分子机制 PTEN通过其脂质磷酸酶活性去磷酸化PIP3, 从而抑制AKT的磷酸化激活, 负调控PI3K/AKT信号通路, 见表2。活化的磷酸化蛋白激酶B(p-AKT)具有强大的促增殖和抗凋亡效应。PTEN表达下调会解除对PI3K/AKT通路的抑制, 导致p-AKT水平升高, 促进HSCs增殖并抑制其凋亡^[62]。使用PI3K抑制剂LY294002可以逆转PTEN缺失带来的效应。PTEN通过负调控PI3K/AKT/mTOR信号通路影响HSCs的活化和增殖。当PTEN表达下调或功能缺失时, PI3K/AKT/mTOR通路过度激活, 促进HSCs的增殖和存活, 抑制其凋亡^[63]。实验研究表明过表达

表2 PTEN参与肝纤维化进程的主要机制

Table 2 Main mechanisms of PTEN in the process of liver fibrosis

机制类别 Mechanism category	核心发现 Core findings	主要调控方式 Main regulatory methods
Expression and fibrosis progression	PTEN expression level is negatively correlated with the degree of liver fibrosis	Downregulated expression
Core cell regulation	PTEN overexpression can inhibit HSCs activation and proliferation, and induce apoptosis of activated HSCs	Regulate HSCs fate
Immune microenvironment regulation	Downregulated PTEN expression can promote the polarization of liver macrophages to the pro-fibrotic M2 phenotype	Affect macrophage polarization
Key signaling pathway	Negative regulation of the PI3K/AKT signaling pathway is its core molecular mechanism, affecting downstream mTOR, STAT6, etc.	Signaling pathway regulation
Epigenetic regulation	PTEN expression is regulated by miRNAs (e.g., miR-21)	Expression regulation

PTEN(如通过腺病毒载体 Ad-PTEN)能有效抑制肝星状细胞的活化与增殖,并诱导其凋亡。其突变体 G129E(仅保留蛋白磷酸酶活性)也能部分发挥这些作用,提示 PTEN 的双重磷酸酶活性均参与调控^[64]。PTEN 还可通过调控细胞周期相关蛋白影响 HSCs 的增殖。研究表明,过表达 PTEN 可下调细胞周期蛋白 Cyclin D1 和 CDK4 的表达,同时上调细胞周期抑制蛋白 P27kip1 的表达,从而将 HSCs 阻滞在 G₁ 期,抑制其增殖。此外,PTEN 还参与调控 HSCs 的迁移和胶原合成能力。通过 RNA 干扰技术下调 PTEN 表达后,HSCs 的迁移能力和胶原合成能力显著增强;而过表达 PTEN 则获得相反效果^[59]。活化的 HSCs 会发生显著的细胞骨架重构,形成大量的应力纤维(F-actin),并获得收缩性。PTEN 过表达(无论是野生型还是仅保留蛋白磷酸酶活性的 G129E 突变体)能显著抑制 F-actin 应力纤维的形成,降低细胞内钙离子浓度,从而影响 HSCs 的收缩性和迁移能力^[65]。

肝脏中的巨噬细胞(如 Kupffer 细胞)在肝纤维化过程中可极化为经典激活的 M1 型或替代激活的 M2 型。M2 型巨噬细胞能分泌 IL-10、TGF- β 等促纤维化因子,进而促进纤维化形成。研究表明,在肝纤维化进展期,肝脏巨噬细胞中 PTEN 表达水平降低,且与 M2 型巨噬细胞标志物表达呈负相关。PTEN 表达水平降低能明显提高 M2 型标志物表达水平,而过表达 PTEN 则显著降低 M2 型标志物表达水平。机制上,PTEN 通过负调控 PI3K/AKT/STAT6 信号通路来影响巨噬细胞极化。当 PTEN 表达水平降低时,磷酸化的 AKT 和 STAT6 表达水平升高,促进 M2 型极化;反之,PTEN 表达水平增加则抑制这一过程。研究还发现,过表达野生型 PTEN 可以抑制 ERK 的磷酸化(phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK),但对总的 ERK 蛋白水平无影响,表明 PTEN 也负性调控 ERK 信号通路的激活,这可能是其抑制 HSCs 活化的另一机制^[59]。

PTEN 的表达本身也受到其他分子的调控。例如,在亚砷酸钠(NaAsO₂)诱导的肝纤维化模型中,有研究证实 NOTCH1/HES1 通路可能参与调控 PTEN 的表达。在胆道闭锁(biliary atresia, BA)患者的肝组织中,miR-21 表达显著上调。miR-21 可以通过直接靶向 PTEN 的 3'-UTR 来抑制其表达,从而激活下游的 AKT 通路,促进肝纤维化的进展。在动物模型中,注射 miR-21 拮抗剂 antagomir 可以降低汇管区的纤维化

程度^[65]。

2.5 PTEN 与肝细胞癌

HCC 的主要危险因素包括慢性乙型肝炎病毒感染或丙型肝炎病毒感染、大量饮酒、糖尿病、接触黄曲霉毒素污染的食物以及非酒精性脂肪肝^[66]。基因改变,如癌基因(如 *K-RAS*)激活和抑癌基因(如 *TP53*、*PTEN*)失活,也起着关键作用。此外,Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT、JAK/STAT3 和 NF- κ B 等关键信号通路的组成性激活参与了肝癌的进展,PTEN/AKT 信号轴的失调与多种肿瘤和其他疾病的发生和发展密切相关^[67]。

2.5.1 PTEN 在肝癌中的表达变化

PTEN 功能的丧失和 AKT 通路成分的突变与癌症中大约 70% 的异常 AKT 信号有关。ROS 还通过氧化和失活 PTEN 在激活 AKT 信号中发挥关键作用^[67], ROS/PTEN/AKT 轴在肿瘤发生中具有重要作用。

回顾性分析长沙市湘雅医院收治的 63 例原发性肝癌患者的临床资料,发现肝癌组织中 PTEN 的阳性表达率显著低于正常肝组织,且 PTEN 的表达水平与肝癌的预后密切相关。PTEN 的表达水平与肝癌的分期、转移情况及肿瘤大小等临床病理特征显著相关^[68]。沈少明等^[69]以肝癌为研究对象,发现相较于癌旁组织,癌组织中存在 PTEN 降低而 PTEN α/β 不变或升高的情况,在 PTEN 蛋白水平降低的肝癌病人中,PTEN α/β 的蛋白水平不变或升高组的病人生存期相较于降低组更短。研究表明,PTEN 低表达的患者在总体生存率和无病生存率方面显著低于 PTEN 高表达的患者。PTEN 在肝癌组织中的阳性表达率仅为 46.03%,而在正常肝组织中为 95.23%。肝细胞癌中 PTEN 的缺失调节肿瘤代谢程序,PTEN 缺失导致 PI3K 通路活化,增强 Warburg 效应,从而促进肝癌的发生发展。PTEN 缺陷的 HCC 细胞分泌 IL-10 和 TGF- β , 诱导 M2 型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)极化,促进 *PD-L1* 转录,抑制 CD8⁺ T 细胞功能^[70]。研究报道 9.5% 的原发性肝细胞癌中存在 *PTEN* 基因突变。野生型 *PTEN* 基因的表达可抑制 HCC 细胞的增殖,当 *PTEN* 基因突变时,这种抑制作用消失。PTEN 抑制肝癌细胞增殖和促进凋亡可能与下调 TNF- α 诱导的蛋白激酶 AKT 通路活化有关,PTEN 的过表达可以抑制肝癌细胞的增殖并促进其凋亡^[71-72]。

2.5.2 PTEN 调控 HCC 进展的分子机制

CHEN 等^[73]

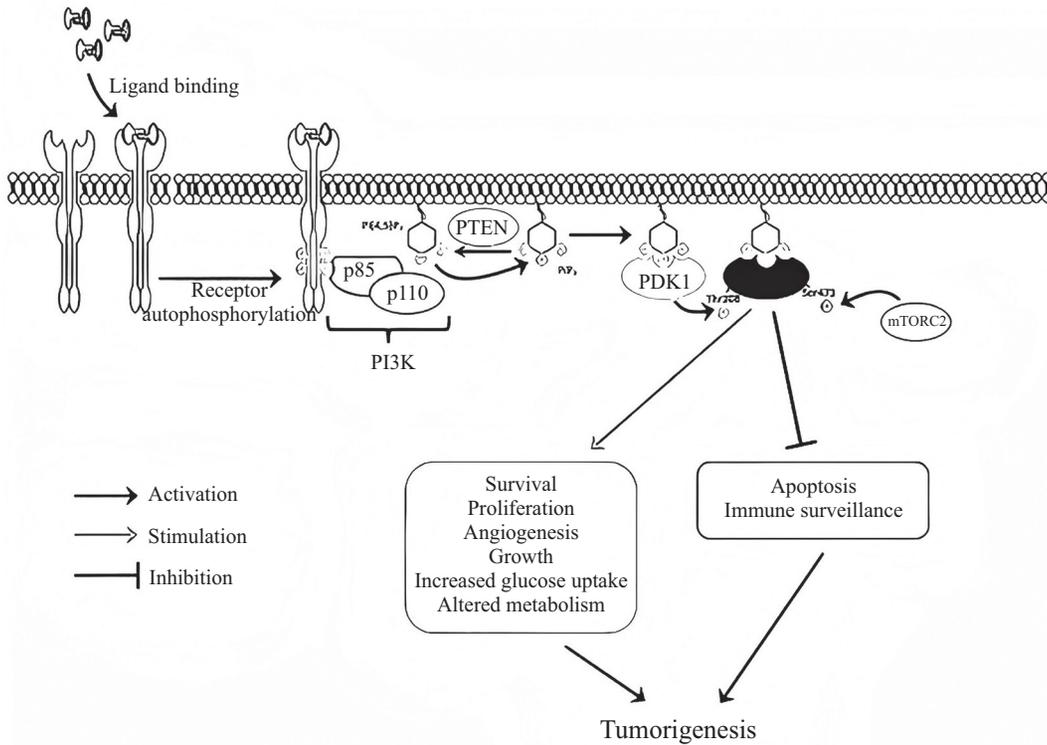


图3 PTEN抑制PI3K途径和AKT的下游致癌信号(根据参考文献[4]修改)

Fig.3 PTEN inhibits the downstream carcinogenic signal of PI3K pathway and AKT (modified from reference [4])

对目前广泛应用的HCC小鼠模型进行全面转录组相似性分析,结果显示:HBV阳性且P53与PTEN双敲除模型在基因表达谱、免疫微环境及代谢通路方面,与人HCC高度重叠。针对肝细胞癌中酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)耐药机制展开研究,发现非典型激酶RIOK1(RIO kinase 1)通过液-液相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)形成应激颗粒,隔离PTEN mRNA并激活戊糖磷酸通路(pentose phosphate pathway, PPP),从而促进肿瘤进展^[74]。研究发现STOX1亚型A(STOX1 isoform A, STOX1-A)通过ROS介导的PTEN失活激活AKT1信号通路,上调细胞周期蛋白B1(Cyclin B1)表达,促进肝癌细胞的增殖和生长,而STOX1-A沉默则抑制肝癌细胞的增殖和生长(图3)。STOX1-A水平升高与肝癌患者的总体生存率和无进展生存率降低相关。在临床HCC样本中,STOX1-A的表达与Cyclin B1和p-AKT1水平呈正相关^[13]。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)作为铁死亡和氧化还原稳态的重要调节因子,在肝癌中普遍上调,并被认为促进肿瘤转移。报道指出肝癌中GPX4表达上调与肿瘤转移密切相关。基于FACS的体内和体外分析显示,GPX4介导的肝癌转移涉及一个具有较低

细胞活性氧水平和铁调素抵抗的细胞亚群。GPX4在HCC肿瘤细胞中的表达富集在细胞核中,并转录沉默GRHL3的表达,从而激活PTEN/PI3K/AKT信号通路,促进HCC转移。PTEN则可通过抑制GPX4磷酸化,反向调控该通路,形成负反馈调节。PTEN通过AKT介导的GPX4-Ser18磷酸化稳定GPX4蛋白,减少脂质过氧化,增强HCC细胞对铁死亡的敏感性,GPX4/GRHL3/PTEN/PI3K/AKT轴控制HCC细胞转移^[75]。抑制HSP90可以稳定PTEN,PTEN是一种负调控PI3K/AKT通路的肿瘤抑制因子。PTEN的稳定化可能抑制AKT的活性,并增强对HepG2细胞的抗肿瘤作用。HSP90抑制剂可显著提高PTEN的蛋白表达水平,并增强其生物学活性,进而促进多种癌细胞系的凋亡^[76]。分析评估肝癌患者在PTEN、PI3K/AKT/mTOR通路、β-catenin/Bcl-2和β-catenin/HSP90高/低水平下的生存情况。结果表明,PTEN是PI3K/AKT/mTOR信号通路的关键调控因子,PTEN⁺/PI3K⁻/AKT⁻/mTOR⁻与PTEN⁺/PI3K⁺/AKT⁺/mTOR⁺相比具有更好的总生存率。PTEN水平降低可伴随PI3K/AKT信号通路活性增强、葡萄糖摄取增加,进而促进肿瘤细胞增殖并提高肝癌细胞存活能力^[77]。在药物治疗肝癌方面,顺铂(cisplatin, DDP)与哌柏西利(palbociclib)的联

合治疗对治疗顺铂耐药肿瘤、PTEN缺失或PI3K/AKT/mTOR过度激活的肝细胞癌患者效果显著^[78]。缺氧HCC细胞通过miR-130b-3p-PTEN-PI3K-AKT信号途径诱导巨噬细胞M2极化,而齐墩果酸通过靶向miR-130b-3p-PTEN-PI3K-AKT信号和糖酵解抑制M2巨噬细胞极化及增强抗PD-1治疗肝癌的作用^[79]。柴胡白芍通过激活免疫微环境中的PTEN/PD-L1轴抑制肝细胞癌的发展^[80]。

3 总结与展望

PTEN作为PI3K/AKT/mTOR通路的核心负调控因子,在维持肝脏稳态中发挥关键作用。本综述系统总结了PTEN通过其脂质磷酸酶活性及多层次调控机制(包括m⁶A修饰、乙酰化调控和PTEN-L亚型等)参与肝脏病理过程的机制:调控急性肝损伤的氧化应激与细胞死亡、介导肝炎免疫应答、驱动NAFLD脂代谢紊乱与炎症反应、影响肝纤维化进程,并参与HCC发生与免疫微环境重塑。基于PTEN的核心调控地位,靶向PTEN的治疗策略具有重要潜力。通过恢复PTEN表达、调控其活性或开发靶向递送系统,有望为肝脏疾病防治提供新途径。未来研究应着重探索PTEN在肝脏细胞类型中的特异性功能,并推动其靶向治疗的临床转化。

参考文献 (References)

- LEE Y R, CHEN M, PANDOLFI P P, et al. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor new modes and prospects [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(9): 547-62.
- MANNING B D, TOKER A. AKT/PKB signaling navigating the network [J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- LI O, PENG Y, CHE J, et al. PTP4A1 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma development and progression by interacting with PTEN and activating the PI3K/AKT/GSK α axis [J]. *Oncol Rep*, 2025, 54(4): 125.
- CHOW J T, SALMENA L. Recent advances in PTEN signalling axes in cancer [J]. *Fac Rev*, 2020, 9: 31.
- ZENG L, ZHAO K, LIU J, et al. Long noncoding RNA GAS5 acts as a competitive endogenous RNA to regulate GSK-3 β and PTEN expression by sponging miR-23b-3p in Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(1): 392-405.
- GENIŞCAN S, PARK H H, KIM H S, et al. Enhancing neural stem cell integration in the injured spinal cord through targeted PTEN modulation [J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(4): 1586-94.
- LIAO Q, FENG Z, LIN H, et al. Dexmedetomidine improves septic acute kidney injury by inhibiting inflammation and oxidative stress through the activation of the Pink1/Park2 autophagy pathway [J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1): 2513677.
- GHALICHI F, SAGHAFI-ASL M, KAFIL B, et al. Insulin receptor substrates regulation and clinical responses following vanadium-enriched yeast supplementation in obese type 2 diabetic patients a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(11): 5169-82.
- MORENO E, MATONDO A B, BONGIOVANNI L, et al. Inhibition of polyploidization in Pten-deficient livers reduces steatosis [J]. *Liver Int*, 2022, 42(11): 2442-52.
- WANG M, SUN G, FAN Y, et al. Hydroxymethyltransferase 2 promotes the development of glioblastoma by mediating WTAP regulation of PTEN N⁶-methyladenosine modification [J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(5): 195.
- WANG H, QIAN Y, LI J, et al. PDS5B positively regulates PTEN by binding to YTHDC1 to inhibit the malignant progression of endometrial carcinoma [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 1192.
- ZOU Y Y, TANG X B, CHEN Z L, et al. Exercise intervention improves mitochondrial quality in non-alcoholic fatty liver disease zebrafish [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1162485.
- JIANG C, WANG C, AO J, et al. STOX1 isoform A promotes proliferation and progression of hepatocellular carcinoma by dual mechanisms of transcriptionally upregulation of Cyclin B1 and activation of ROS-dependent PTEN/AKT1 signaling [J]. *Cancer Med*, 2025, 14(13): e70958.
- LEE J H, SEO K H, YANG J H, et al. CCCP induces hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis via mitochondrial and lysosomal dysfunction [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 225: 181-92.
- DZIKOWIEC M, GALANT S, LIK P, et al. Genetic instability at the PTEN locus and altered miRNA-21 and miRNA-200a expression in gastric cancer patients in Poland [J]. *Adv Med Sci*, 2025, 70(2): 248-54.
- ZHANG S, GUO J, LIU M, et al. Whey protein hydrolysate alleviated acetaminophen-induced hepatocyte pyroptosis by activating mitophagy [J]. *J Dairy Sci*, 2025, 108(8): 7896-911.
- LIU Y, WU J, NAJEM H, et al. Dual targeting macrophages and microglia is a therapeutic vulnerability in models of PTEN-deficient glioblastoma [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(22): e178628.
- ALI T, LUO Y, ZHENG C, et al. Pentoxifylline prevents neuroinflammation and modifies PTEN/TrkB signaling in an LPS-induced depression model [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2025, 20(1): 31.
- ZHANG L, CHEN L, TAO D, et al. Tannin alleviates glyphosate exposure-induced apoptosis, necrosis and immune dysfunction in hepatic L8824 cell line by inhibiting ROS/PTEN/PI3K/AKT pathway [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2023, 266: 109551.
- 刘双娟, 孙莹莹, 候乐瑶, 等. 白藜芦醇预处理的脂肪间充质干细胞通过调节自噬保护CCl4诱导的肝细胞损伤[J]. *中国细胞生物学学报*(LIU S J, SUN Y Y, HOU L Y, et al. Resveratrol-pretreated adipose-derived mesenchymal stem cells protect against CCl4-induced hepatocyte injury by regulating autophagy [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*), 2025, 47(5): 1055-63.
- WANG X, WU C. Tanshinone IIA improves cardiac function via regulating miR-499-5p dependent angiogenesis in myocardial ischemic mice [J]. *Microvasc Res*, 2022, 143: 104399.
- ZHENG Z, YANG T, CAO H, et al. Liang-Ge-San drives macrophages toward M2 polarization for alleviating lipopolysaccharide-induced acute lung injury via activating the miR-21/PTEN

- axis [J]. *Fitoterapia*, 2025, 184: 106572.
- [23] CIFERRI M C, TASSO R. Extracellular vesicle-mediated chemoresistance in breast cancer focus on miRNA cargo [J]. *Extracell Vesicles Circ Nucl Acids*, 2025, 6(1): 112-27.
- [24] WANG L, WANG L, SHI X, et al. Chlorpyrifos induces the apoptosis and necroptosis of L8824 cells through the ROS/PTEN/PI3K/AKT axis [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 398: 122905.
- [25] ZHENG L, YAO Y, LUO D, et al. Iron regulates chondrocyte phenotype in haemophilic cartilage through the PTEN/PI3K/AKT/FOXO1 pathway [J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2240585.
- [26] LIU P, WANG S, LI L, et al. TRPV1 inhibits ferroptosis and mitophagy to alleviate heart failure by activating SFXN2 [J]. *Front Biosci*, 2025, 30(6): 37052.
- [27] LIU H, WANG X, HE K, et al. Oxidized DJ-1 activates the p-IKK/NF- κ B/Beclin1 pathway by binding PTEN to induce autophagy and exacerbate myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 971: 176496.
- [28] LI H, LIN W, ZHANG G, et al. BMSC-exosomes miR-25-3p regulates the p53 signaling pathway through PTEN to inhibit cell apoptosis and ameliorate liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(8): 2820-36.
- [29] SCHOLLMEIER A, BASIC M, GLITSCHER M, et al. The impact of HBx protein on mitochondrial dynamics and associated signaling pathways strongly depends on the hepatitis B virus genotype [J]. *J Virol*, 2024, 98(5): e0042424.
- [30] SUN Y, YU M, QU M, et al. Hepatitis B virus-triggered PTEN/ β -catenin/c-Myc signaling enhances PD-L1 expression to promote immune evasion [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(1): G162-73.
- [31] CLÉMENT S, SOBOLEWSKI C, GOMES D, et al. Activation of the oncogenic miR-21-5p promotes HCV replication and steatosis induced by the viral core 3a protein [J]. *Liver Int*, 2019, 39(7): 1226-36.
- [32] GUAN H, ZHU N, TANG G, et al. DNA methyltransferase 1 knockdown reverses PTEN and VDR by mediating demethylation of promoter and protects against renal injuries in hepatitis B virus-associated glomerulonephritis [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 98.
- [33] 郑雪, 严展鹏, 李莹, 等. 龙柴方含药血清联合恩替卡韦对 HepG2.2.15 肝癌细胞中 P-糖蛋白和 PI3K/AKT 信号通路的影响 [J]. *中医杂志* (ZHENG X, YAN Z P, LI K, et al. Longchai formula medicated serum combined with entecavir affects P-glycoprotein and PI3K/AKT signaling pathway in HepG2.2.15 hepatoma cells [J]. *J Tradit Chin Med*), 2022, 63(23): 2272-8.
- [34] JIANG C, LI X, LIU C, et al. HMGB1/PTEN/PI3K axis participates in the peripheral immune cell differentiation in two representative TCM syndromes of chronic hepatitis B patients [J]. *Anat Rec*, 2023, 306(12): 3085-96.
- [35] LI H, GUO Y, SU W, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates inorganic arsenic-induced DCs/Th1/Th2/Th17/Treg differentiation partially by activating PINK1-mediated mitophagy in murine liver [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 277: 116350.
- [36] ROSILIO C, NEBOUT M, IMBERT V, et al. L-type amino-acid transporter 1 (LAT1) a therapeutic target supporting growth and survival of T-cell lymphoblastic lymphoma/T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(6): 1253-66.
- [37] MOHAMED B, GHAREIB S A, ALSEMEH A E, et al. Telmisartan ameliorates nephropathy and restores the hippo pathway in rats with metabolic syndrome [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 973: 176605.
- [38] WANG J, QIU Y, YANG L, et al. Preserving mitochondrial homeostasis protects against drug-induced liver injury via inducing OPTN (optineurin)-dependent mitophagy [J]. *Autophagy*, 2024, 20(12): 2677-96.
- [39] YANG T, QU X, ZHAO J, et al. Macrophage PTEN controls STING-induced inflammation and necroptosis through NICD/NRF2 signaling in APAP-induced liver injury [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 160.
- [40] KHALAF A A A, ELHADY M A, IBRAHIM M A, et al. Quercetin protects the liver of broiler chicken against oxidative stress and apoptosis induced by ochratoxin A [J]. *Toxicon*, 2024, 251: 108160.
- [41] LAN Y, CHEN L, ZHU J, et al. Scutellarein regulates the PTEN/AKT/NF κ B signaling pathway to reduce pirarubicin related liver inflammation [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(1): 55.
- [42] HORIE Y, SUZUKI A, KATAOKA E, et al. Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(12): 1774-83.
- [43] PORSTMANN T, SANTOS C R, GRIFFITHS B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth [J]. *Cell Metab*, 2008, 8(3): 224-36.
- [44] LAI P, MIAO G, ZHAO Y, et al. SR-A3 suppresses AKT activation to protect against MAFLD by inhibiting XIAP-mediated PTEN degradation [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2430.
- [45] ZHANG F, XIONG X, LI Z, et al. RHEB neddylation by the UBE2F-SAG axis enhances mTORC1 activity and aggravates liver tumorigenesis [J]. *EMBO J*, 2025, 44(4): 1185-219.
- [46] SEN A, THAKUR S, RAWAT P, et al. Hepatic ChREBP reciprocally modulates systemic insulin sensitivity in NAFLD [J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(6): 108556.
- [47] ALAMRI S M, AL-HARBI L N, ALSHAMMARI G M, et al. Aloesin activates Nrf2 signaling to attenuate obesity-associated oxidative stress and hepatic steatosis in high-fat diet-fed rats [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 34888.
- [48] PARDO M, BITTNER D M, SHARON E, et al. Metabolomic and redox alterations in liver cells exposed to biomass burning pollution mixture differ by fatty acids-induced NAFLD [J]. *Toxicology*, 2025, 517: 154199.
- [49] CHEN S, LU H, YIN G, et al. Hesperitin prevents non-alcoholic steatohepatitis by modulating mitochondrial dynamics and mitophagy via the AMPK α -Drp1/PINK1-Parkin signaling pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2025, 1870(1): 159570.
- [50] WREE A, MCGEOUGH M D, PEÑA C A, et al. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD [J]. *J Mol Med*, 2014, 92(10): 1069-82.
- [51] WANG L, WANG H, WU J, et al. Gut microbiota and metabolomics in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease interaction, mechanism, and therapeutic value [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1635638.
- [52] STILES B L. Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 extending its PTENacles [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(4): 757-61.

- [53] DONG Y, XU W, QI D, et al. CLDN6 inhibits colorectal cancer proliferation dependent on restraining p53 ubiquitination via ZO-1/PTEN axis [J]. *Cell Signal*, 2023, 112: 110930.
- [54] LI Z, ZHAO Q, LIU X, et al. Capsaicin combined with cisplatin inhibits TGF- β 1-induced EMT and TSCC cells migration via the Claudin-1/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 300.
- [55] WU H, CHEN J, GUO S, et al. Advances in the acting mechanism and treatment of gut microbiota in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2500099.
- [56] LI M, WANG S, WANG S, et al. Occludin downregulation in high glucose is regulated by SSTR2 via the VEGF/NRP1/Akt signaling pathway in RF/6A cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1732-8.
- [57] YANG C, XIE L, DENG Z, et al. An orally-administered nano-therapeutics with gold nanospheres supplying for rheumatoid arthritis therapy by re-shaping gut microbial tryptophan metabolism [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 376.
- [58] 郑力搏. PTEN在CC14诱导大鼠肝纤维化和自发逆转肝组织中的动态表达及其与在体肝星状细胞增殖、凋亡的关系[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [59] SONG Y W, ZHU Y H, MA M Z. Furin inhibits HSCs activation and ameliorates liver fibrosis by regulating PTEN-L/PINK1/parkin mediated mitophagy in mouse [J]. *FASEB Bioadv*, 2025, 7(5): e70009.
- [60] 郝礼森, 张晓岚, 周智宏, 等. 胆汁淤积性肝纤维化大鼠肝组织中 PTEN 表达与肝星状细胞凋亡的关系研究[J]. *解放军医学杂志*(HAO L S, ZHANG X L, ZHOU Z H, et al. Study on the relationship between PTEN expression and hepatic stellate cell apoptosis in liver tissue of rats with cholestatic liver fibrosis [J]. *Med J Chin PLA*), 2010, 35(7): 836-8.
- [61] 万兴旺. 抑癌基因PTEN在人原发性肝细胞性肝癌中的表达、突变及其生物学意义[D]. 上海: 第二军医大学, 2001.
- [62] YAO H, HE Q, XIANG L, et al. Guizhi Fuling Wan attenuates tetrachloromethane induced hepatic fibrosis in rats via PTEN/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118593.
- [63] ZHAO M, WANG Y, FANG C, et al. Investigating the mechanism of anti-hepatic fibrosis action of Chiyin Heji based on network pharmacology, molecular docking and experimental validation [J]. *Nat Prod Res*, 2025, doi: 10.1080/14786419.2025.2537308.
- [64] CHENG Y, TIAN Y, XIA J, et al. Corrigendum to "The role of PTEN in regulation of hepatic macrophages activation and function in progression and reversal of liver fibrosis" [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 449: 116094.
- [65] XUE J, XIAO T, WEI S, et al. MiR-21-regulated M2 polarization of macrophage is involved in arsenicosis-induced hepatic fibrosis through the activation of hepatic stellate cells [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(8): 6025-41.
- [66] LAU H C, ZHANG X, YU J. Gut microbiome in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and associated hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(9): 619-38.
- [67] NGUYEN HUU T, PARK J, ZHANG Y, et al. The role of oxidative inactivation of phosphatase PTEN and TCPTP in fatty liver disease [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(1): 120.
- [68] ZHOU J, LI X. Association of PTEN expression with liver function and inflammatory changes in patients with liver cancer after chemotherapy [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6633-7.
- [69] SHEN S M, ZHANG C, GE M K, et al. PTEN α and PTEN β promote carcinogenesis through WDR5 and H3K4 trimethylation [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(11): 1436-48.
- [70] ZHAO C, WANG B, LIU E, et al. Loss of PTEN expression is associated with PI3K pathway-dependent metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 131.
- [71] 郭双平, 王丽, 王文亮, 等. 抑癌基因PTEN在肝癌组织中的突变及其对肝癌细胞增殖和凋亡的调控作用[J]. *中华病理学杂志*(GUO S P, WANG L, WANG W L, et al. Mutations of tumor suppressor gene PTEN in hepatocellular carcinoma and its implications in tumor proliferation and apoptosis [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*), 2006(8): 467-72.
- [72] LI M F, GUAN H, ZHANG D D. Effect of overexpression of PTEN on apoptosis of liver cancer cells [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): 1-7.
- [73] CHEN Z, YANG J, SONG Y, et al. HCC model induced by P53 and Pten knockout in HBV-transgenic mice mirrors human HCC at the transcriptome level [J]. *J Med Virol*, 2024, 96(12): e70120.
- [74] MENG F, LI H, HUANG Y, et al. RIOK1 phase separation restricts PTEN translation via stress granules activating tumor growth in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(7): 1223-41.
- [75] PAN R, ZHAO Z, XU D, et al. GPX4 transcriptionally promotes liver cancer metastasis via GRHL3/PTEN/PI3K/AKT axis [J]. *Transl Res*, 2024, 271: 79-92.
- [76] BEKKI H, KOHASHI K, MAEKAWA A, et al. Elevated expression of HSP90 and the antitumor effect of an HSP90 inhibitor via inactivation of the Akt/mTOR pathway in undifferentiated pleomorphic sarcoma [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 804.
- [77] AUGELLO G, EMMA M R, CUSIMANO A, et al. Targeting HSP90 with the small molecule inhibitor AUY922 (luminespib) as a treatment strategy against hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(10): 2613-24.
- [78] SLEEM H M, ALI A A, RAMADAN E. Cisplatin palbociclib combination differentially modulates PTEN AKT signaling via Hsp90 in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 19319.
- [79] TU X, LIN W, ZHAI X, et al. Oleanolic acid inhibits M2 macrophage polarization and potentiates anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma by targeting miR-130b-3p-PTEN-PI3K-Akt signaling and glycolysis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156750.
- [80] ZHANG F, ZHOU K, YUAN W, et al. Radix Bupleuri-Radix Paeoniae Alba inhibits the development of hepatocellular carcinoma through activation of the PTEN/PD-L1 axis within the immune microenvironment [J]. *Nutr Cancer*, 2024, 76(1): 63-79.