

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.030>

磷酸酶与张力蛋白同源物在多种疾病中的研究进展

王思雨 综述 郝丽荣 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)基因, 又称MMAC1或TEP1, 为1997年发现的抑癌基因, 属于PTP(protein tyrosine phosphatases)基因家族成员。PTEN具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶活性, 其底物是磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸(PIP3)。研究发现: PTEN可以通过去磷酸化PIP3调节下游效应分子及信号通路, 如AKT/PKB激酶、PI3K/AKT/MTOR信号通路等。PTEN具有广泛的生物学特性, 参与肿瘤、心血管疾病、肾脏疾病、纤维化和神经系统疾病、自身免疫病的发生及发展, 在多种疾病中起重要作用。

[关键词] 磷酸酶与张力蛋白同源物; 肿瘤; 心血管疾病; 肾脏疾病

Research progress of PTEN in various diseases

WANG Siyu, HAO Lirong

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Phosphatase and tensin homolog (PTEN) gene, also known as MMAC1 or TEP1, is a tumor suppressor gene discovered in 1997 and belongs to the family of PTP (protein tyrosine phosphatases). PTEN has the activity of lipid phosphatase and protein phosphatase, and its substrate is phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate (PIP3). The study found that PTEN can regulate downstream effector molecules and signaling pathways, such as Akt/PKB kinase, PI3K/Akt/mTOR signaling pathways, by dephosphorylating PIP3. PTEN has a wide range of biological characteristics, and plays an important role in the occurrence and development of tumor, cardiovascular disease, kidney disease, fibrosis, nervous system disease and autoimmune disease.

Keywords phosphatase and tensin homolog; tumor; cardiovascular disease; kidney disease

PTEN基因, 是1997年人类发现的第1个具有蛋白磷酸酶和脂质磷酸酶双重活性的抑癌基因, 位于10号染色体q23.3区, 其蛋白产物含有一酪蛋白磷酸酶的功能区和约175个氨基酸左右的与骨架蛋白tenasin、auxilin同源的区域。生理情况下,

PTEN可在皮肤、肝、肺、胰腺、肾等组织器官中微量表达; 病理情况下, 如炎症、缺氧缺血、纤维化时PTEN表达降低或上升。研究^[1]表明: PTEN突变在多种人类癌症中频繁发生, 包括子宫内膜癌、多形性胶质母细胞瘤、皮肤癌前列腺

收稿日期 (Date of reception): 2020-04-28

通信作者 (Corresponding author): 郝丽荣, Email: hao_lirong@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81870503)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81870503).

癌。PTEN启动子的超甲基化进行表观遗传沉默发生在某些乳腺癌和结肠癌以及胃癌中^[2-3]。也有文献^[3]证明PTEN可通过PI3K/Akt途径诱导细胞死亡,同时,PTEN还可调节MEK1/2/ERK1/2等信号通路^[4]。PTEN的作用机制涉及多种信号通路,广泛参与到多种疾病进程中。

PTEN作为脂质磷酸酶的最典型特征是催化从磷脂酰肌醇(3,4,5)-磷酸(PIP3)中去除3磷酸,产生PI(4,5)P2并直接拮抗I类PI3激酶(phosphoinositide3-kinase, PI3K)的活性^[2]。PIP3通过其Pleckstrin同源域募集并激活多种效应子,调节多种生物学功能,包括生长、存活、基因转录、蛋白质翻译、细胞骨架组织和膜运输^[2]。这些效应器中最有特色的是蛋白激酶B (protein kinase B, PKB, AKT),它进而通过mTOR和糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)调节信号转导。同时,PTEN的蛋白磷酸酶活性靶向多种底物,包括MAPK信号转导,PTEN可以抑制这种底物^[3]。PTEN由磷酸酶结构域(残基7~185),介导膜结合的C2结构域(186~351)和24个氨基酸的C末端尾巴组成^[3]。从非规范翻译起始位点产生的替代转录物会产生少量的PTEN-L,其N末端含有173个氨基酸^[5]。PTEN-L既由细胞分泌^[5],又在细胞中以不同的方式分布,优先定位在远离细胞核并朝向线粒体的位置。整个细胞内都存在PTEN,调节它的位置对它的功能至关重要。PTEN的脂质底物PIP3是膜结合的磷脂。因此,膜相关的PTEN具有最大的催化活性。PTEN在细胞核中的定位有助于其抑制肿瘤的活性和调节细胞的生长,同时促进细胞的存活^[6]。PTEN的结构决定了它的功能,PTEN在肿瘤、纤维化疾病、心血管疾病及肾脏疾病以及免疫疾病和炎症反应中都发挥着重要作用。

1 PTEN 与肿瘤

PTEN在肿瘤中的作用研究得越来越广泛。发生的分子机制可能是因为PTEN分子突变、缺失和甲基化。早期有研究^[7]指出,PTEN蛋白可诱导半胱氨酸蛋白酶(caspase-9)等蛋白质表达,从而介导肿瘤细胞凋亡。同时PTEN可通过PI3K/AKT依赖性和非依赖性途径诱导使细胞周期静止以及程序性细胞死亡,从而调节细胞黏连及分化。文献^[8]报道:PTEN高甲基化对非小细胞肺癌的发展至关重要,H1299(非小细胞肺癌细胞系)细胞中PTEN的甲基化状态约为50%。相关研究^[4]还指

出PTEN通过调节有丝分裂原激活的蛋白激酶激酶(MEK)1/2/ERK1/2途径在细胞增殖,迁移和细胞更新中起关键作用。MEK1/2/ERK1/2信号通路和caspase-3激活与乳腺癌细胞的增殖,迁移和凋亡过程有关。最近有研究^[9]发现:在儿童中最常见的恶性脑肿瘤-髓母细胞瘤中,目前,它分为具有不同临床结果的4个主要分子亚组(MBSHH、MBWNT、MBGRP3或MBGRP4)。通过对不同分子亚组的样本的基因组研究发现:PTEN在MBGRP4中被上调,而PTEN的低表达与MBSHH的不良患者预后相关。也有研究^[10]发现PTEN在肿瘤免疫微环境中的作用。PTEN直接与核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(leucine-rich family, pyrin-containing3, NLRP3)炎症小体相互作用并使其脱磷酸,从而实现NLRP3-凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)相互作用,炎症小体组装和激活。重要的是,补充白细胞介素1(interleukin-1 β , IL-1 β)可恢复PTEN缺乏症的小鼠骨髓细胞的化疗敏感性。因此临床上,癌症患者化疗诱导的IL-1 β 产生和抗肿瘤免疫力与髓样细胞而非肿瘤细胞中的PTEN表达相关。表明髓系PTEN可以通过促进NLRP3依赖性抗肿瘤免疫来确定化疗反应,并表明髓系PTEN可能是预测化疗反应的潜在生物标志物^[10]。

除了典型的PTEN外,文献^[11]报道了两个进化上保守的PTEN翻译变体PTEN α (又称PTEN-long或PTEN-L7)和PTEN β ,PTEN α 和PTEN β 通过直接与组蛋白H3-赖氨酸4(H3K4)呈现者含WD重复序列蛋白5(WD-Repeat Protein 5, WDR5)相互作用,促进H3K4三甲基化(H3K4me3)并保持肿瘤特征来促进肿瘤的发生。促肿瘤PTEN α/β 的作用几乎完全取决于WDR5的存在^[11],PTEN α 和PTEN β 通过PTEN α/β -WDR5-H3K4me3轴维持促癌标志并调节肿瘤发生^[11]。PTEN基因是致癌的双刃剑。

2 PTEN 与心血管疾病

PTEN在心血管疾病的发生发展中具有一定的生理作用及临床意义。心肌梗死缺血发作后及时进行再灌注是当前心肌缺血的标准疗法,但是再灌注可能会引起另一种损伤,即缺血/再灌注(I/R)。Yin等^[12]的研究证明了PTEN翻译的变体PTEN α -缺乏损害线粒体依赖性线粒体清除并加剧了心脏I/R损伤。然而最近也有研究^[13]发现:PTEN过表达诱导假定激酶蛋白1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/E3泛素连接酶(Parkin)介导的

线粒体吞噬, 可以保护心脏免于缺氧/复氧损伤。将PTEN抑制剂[bpv(phen)]添加到培养基中抑制PTEN的功能, 刺激bpv(phen)后, PTEN诱导的PINK1/Parkin介导的线粒体功能被抑制, 而细胞凋亡和细胞色素C的释放均显著增加, 表明I/R损伤加剧。有研究^[14]证明PTEN抑制剂VO-OHPic通过激活Akt-GSK3 β 信号转导可以防止再灌注期心肌细胞凋亡。VO-OHPic激活Akt-GSK3 β 信号转导, 并与其他Akt激活剂共同给药可能在心肌细胞保护中具有协同作用; PTEN抑制剂VO-OHPic增加心脏中的局部白细胞介素10(interleukin 10, IL-10)水平, 突显VO-OHPic可能使巨噬细胞极化为对心脏组织修复至关重要的另一种活化的巨噬细胞表型^[14]。

3 PTEN 与肾病

PTEN在体内起蛋白质磷酸酶的作用。翻译后修饰(包括泛素化)是控制PTEN蛋白质稳定性、亚细胞定位和酶促活性的主要调控机制^[3]。早期研究^[15]表明: 未修饰的PTEN水平在肾脏损伤中动态调节, 提示PTEN可能具有翻译后修饰, 在肾脏疾病中起重要作用。糖尿病肾病(DKD)是糖尿病的严重并发症, 进行性肾纤维化通常导致终末期肾病。有研究^[16]表明高血糖、生长因子和转录因子Twist和Snail1等因素有助于纤维化, 但治疗这些因素的方法是有限的。最近研究^[17]发现PTEN促进转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、声波刺猬蛋白(Sonic Hedgehog, SHH)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、IL-6和高血糖诱导的上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)时, 在赖氨酸80上通过E3泛素连接酶(MEX-3 RNA binding family member C, MEX3C)催化的K27连接的多泛素化修饰PTEN(称为PTENK27-polyUb)^[17]。PTENK27-polyUb的遗传抑制减轻了Col4a3基因敲除, 叶酸损伤疾病和链脲佐菌素诱导的(STZ诱导的)肾损伤。血清和尿液PTENK27-polyUb浓度与糖尿病患者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)呈负相关。机制上, PTENK27-polyUb促进肾上皮细胞中Twist、Snail1和Hippo通路下游的效应蛋白(Yes-associated protein, YAP)的去磷酸化和蛋白质稳定。而这些结果表明: PTENK27-polyUb可用于DKD的早期诊断, 并且靶向PTENK27-polyUb可作为糖尿病患者预防肾纤维化的一种很有前途的策略^[17]。

肾缺血/再灌注(renal ischemia/reperfusion, IRI)是急性肾损伤的主要原因。有研究^[18]表明, PTEN抑制可过度激活caspase-3而增强IRI的肾小管细胞凋亡。此外, PTEN抑制提高了转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TNF- α), IL-6, 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)和巨噬细胞炎症蛋白2(macrophage inhibitory protein-2, MIP-2)等促发炎症细胞因子和趋化因子的产生而影响IRI^[18]。对PTEN的药理抑制作用可促进循环性炎症细胞向肾脏的蓄积和有害分子的产生, 从而加剧缺血性急性肾病(acute kidney disease, AKD)的发展。

4 PTEN 与纤维化

研究^[19]表明: PTEN通过负调节AKT和FAK/ERK信号通路来促进细胞凋亡并抑制增殖, 迁移和胶原蛋白合成, 从而调节活化的胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)的生物学行为, 在慢性胰腺炎大鼠模型的纤维化胰腺组织中, PTEN的缺乏与激活的PSC的增加有关。可能为减慢胰腺纤维化的发展提供潜在的靶标。也有文献^[20]报道, PTEN基因沉默可通过核转录因子(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)激活加速肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells, AEC)的衰老进而操纵成纤维细胞中的胶原沉积而参与特发性肺纤维化。在体外实验中, 用博来霉素(Bleomycin, Blm)治疗的AEC中衰老标志物的表达水平增加, 并且衰老相关的分泌表型增加。然而, 在AEC中用Blm刺激后, 核转录因子抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B), I κ B激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK)和NF- κ B激活后PTEN显著降低。PTEN敲低可加速AEC衰老, 而NF- κ B敲低和NF- κ B途径的药理抑制作用可逆转衰老。收集AEC的上清液培养的成纤维细胞中胶原沉积增加。治疗特发性肺纤维化, PTEN/NF- κ B途径可能是有希望的干预对象^[20]。最近研究^[21]表明: PTEN下调通过与NF- κ B转录相关的激活途径, 以及PTEN的抑制, 阻碍NF- κ B的充分激活, 促进p65转录活性的扩增。而缺氧诱导因子-1- α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)通过介导这一途径在非酒精性脂肪肝病向肝纤维化发展起重要作用。肝细胞PTEN缺乏可诱导PI3K/AKT信号的上调, 导致脂肪生成增加, 脂肪分解减少, 在脂肪肝病患者的肝脏活检中也可观察到PTEN表达减少和AKT上调^[22], 所以某些与PTEN信号转导相关的饮食可能通过保护肝细胞免受氧化应激诱导

的细胞凋亡而有助于疾病预防或进展^[23]。

5 PTEN 与神经系统疾病

有相关研究^[24]指出: PTEN抑制剂通过介导PTEN/PI3K/Akt/mTOR信号通路, 促进大脑皮层神经元的轴突生长和伸长, 以及穿越硫酸软骨素蛋白聚糖边界的能力, 并且防止神经元凋亡。有研究^[25]证明, 在PTEN突变患者和PI3K/AKT/mTOR通路其他地方的突变患者中观察到半脑畸形和局灶性皮质发育不良^[25]。大约一半的人有自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD), 大约三分之一的人有发育迟缓或智力残疾, 大约五分之一的人有ASD和共同的认知障碍^[26]。文献^[27]报道: PTEN不仅与神经发育有关, 还与神经性疼痛相关。PTEN可以通过抑制AKT来减轻神经性疼痛^[28]。通过使用位置不正确的牙植入物建立了三叉神经痛的大鼠模型, 导致延髓背角的非受体酪氨酸蛋白激酶(Janus kinase 2, JAK2)早期表达和PTEN晚期表达增加。在术后2d时, 短发夹RNA的腺病毒载体(shRNA-JAK2和shRNA-PTEN)的使用显著减弱了机械性异常性疼痛, 同时上调信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和AKT。此外, 地塞米松给药后对牙齿植入物定位不良的大鼠具有强烈的拮抗作用, 并伴随JAK2/PTEN下调^[28]。

PTEN在脑发育中的作用是多种多样的。有研究^[25]证明: PTEN和它调节的信号级联会影响大脑细胞增殖和分化过程中的发育、迁移、突起生长、突触发生和髓鞘化。PTEN影响神经发育的每个阶段, 包括成熟大脑的可塑性。而逆转PTEN缺陷, 可能对相关神经系统疾病是一种有前途的治疗方法。

6 PTEN 与免疫和炎症反应

越来越多的证据表明PTEN在多基因免疫介导的疾病中起相关的作用。有研究^[29]指出, PTEN作用于T-和B-细胞受体、共刺激分子、细胞因子受体、整联蛋白和生长因子受体的下游。体液自身免疫与B细胞和CD4⁺T细胞中PTEN表达降低有关。有相关研究^[30]证明, 在免疫性血小板减少症(ITP)中, B细胞中的PTEN同样降低, 从而导致反应过度和浆细胞分化增加。在免疫介导的肾炎患者中, PTEN-L被下调, 通过敲入突变增加PTEN-L

表达可导致鼠模型组织炎症减少^[31]。由于PTEN在调节免疫方面的不同功能, PTEN控制急性细菌和病毒感染的炎症反应的各个方面是不足为奇的。脓毒症小鼠模型中PTEN的抑制导致炎症、组织损伤和死亡率增加^[32]。对病毒感染的免疫反应也同样通过PTEN进行调节。在慢性人体免疫缺陷病毒(HIV)感染中, PTEN也被上调, 这损害了记忆B细胞的形成, 并导致抗病毒免疫缺陷^[33]。相反, 长期非进展性病毒疾病的患者PTEN的表达降低, 促进了CD8⁺T细胞的增殖、存活和效应功能, 并可能有助于其抗HIV免疫^[34]。上述表明一些病原体可能控制PTEN的表达, 而不是增加复制。微调PTEN调控信号通路的活性也许是一种很有前途的治疗免疫功能障碍和炎症反应疾病的方法。

7 其他

有研究^[35]表明: 在白癜风患者正常病变交界处皮肤具有高表达的PTEN, 从而抑制了S-473的AKT磷酸化(p-AKT)。此外, PTEN过度表达导致氧化应激诱导黑色素细胞凋亡。与间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)的共培养可增强人黑色素细胞的细胞增殖并抑制PTEN表达, 从而抑制氧化应激诱导的细胞凋亡。因此, 靶向PTEN/PI3K/AKT通路来调节人黑色素细胞的增殖和凋亡, 可以作为白癜风的一种有前途的疗法^[35]。也有研究^[36]证明, PTEN在巨噬细胞中的功能与白细胞介素1(interleukin 1, IL-1)和TNF- α 相关。缺乏PTEN激活的IL1和TNF- α , 增加了破骨细胞的数量并导致了牙槽骨的侵蚀和丢失。而通过PTEN纳米颗粒可直接抑制炎症过程和骨侵蚀, 提示PTEN在骨骼重塑过程中起控制作用。所有这些数据确定了PTEN的新功能是牙周炎和骨重塑的关键因素。

综上所述, PTEN通过拮抗PI3K/AKT/MTOR通路使肿瘤细胞凋亡、神经元凋亡、抑制皮层神经元神经突生长^[7,24-25]; PTEN通过调节MEK1/2/ERK1/2信号通路和caspase-3激活与乳腺癌细胞的增殖、迁移和凋亡过程有关^[8]; PTEN通过负调节AKT和FAK/ERK信号通路可促进胶原蛋白合成, 进而促进胰腺组织纤维化^[19]; PTEN可通过激活NF- κ B加速AEC的衰老进而操纵成纤维细胞中的胶原沉积而参与特发性肺纤维化^[20], 也可通过NF- κ B-p65影响非酒精性脂肪肝病向肝纤维化进展^[21]; PTEN抑制AKT可减轻神经性疼痛^[28], 上调AKT可导致脂肪生成增加^[22]。PTEN经多泛素化修饰后可用于DKD的早期诊断、分

级^[17]; PTEN的翻译变异体PTEN α 和PTEN β 分别通过WDR5和H3K4me3具有促肿瘤活性^[11], 并且PTEN α 的缺乏加剧了心脏I/R损伤^[12]。

8 结语

PTEN在肿瘤、心血管病、肾病、神经系统疾病、纤维化、自身免疫病及炎症反应等中具有多效性。PTEN的缺乏会导致肿瘤的发生、脂肪生成、动脉硬化、心肌损伤、纤维化, 但有助于抗病毒免疫、减轻神经痛。PTEN的过表达会减轻炎症, 但会诱导黑色素细胞凋亡。PTEN可作为肿瘤治疗效果及预后的标志物, 而PTEN的翻译变体会促进肿瘤产生, 因此PTEN在肿瘤中的作用可能是把双刃剑。经泛素化修饰的PTEN也可作为糖尿病肾病的早期诊断、分级标志物、治疗靶点, 但仍需要做临床试验证明其稳定性及可靠性。越来越多的研究证实PTEN在多种疾病中功能的多样性, 需要进一步研究潜在的分子机制, 发掘潜在的治疗价值。

参考文献

- Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer[J]. *Science*, 1997, 275(5308): 1943-1947.
- Shi Y, Paluch B, Wang X, et al. PTEN at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 20): 4687-92.
- Lee JO, Yang HJ, Georgescu MM, et al. Crystal structure of the PTEN tumor suppressor: implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association[J]. *Cell*, 1999, 99(3): 323-334.
- Dong Q, Yang B, Han JG, et al. A novel hydrogen sulfide-releasing donor, ha-adt, suppresses the growth of human breast cancer cells through inhibiting the PI3K/AKT/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways[J]. *Cancer Lett*, 2019, 455: 60-72.
- Hopkins BD, Fine B, Steinbach N, et al. A secreted PTEN phosphatase that enters cells to alter signaling and survival[J]. *Science*, 2013, 341(6144): 399-402.
- Fricano-Kugler CJ, Getz SA, Williams MR, et al. Nuclear excluded autism-associated phosphatase and tensin homolog mutations dysregulate neuronal growth[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84(4): 265-277.
- Kim TH, Park JH, Woo JS. Resveratrol induces cell death through ROS-dependent downregulation of Notch1/PTEN/Akt signaling in ovarian cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 3353-3360.
- Yue QY, Zhao W, Tan Y, et al. PLCE1 inhibits apoptosis of non-small cell lung cancer via promoting PTEN methylation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(14): 6211-6216.
- da Silva LS, Mançano BM, de Paula FE, et al. Expression of GNAS, TP53, and PTEN, improves the patient prognostication in SHH medulloblastoma subgroup[J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22(7): 957-966.
- Huang Y, Wang HY, Hao YZ, et al. Myeloid PTEN promotes chemotherapy-induced NLRP3-inflammasome activation and antitumour immunity[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(6): 716-727.
- Shen SM, Zhang C, Ge MK, et al. PTEN α and PTEN β promote carcinogenesis through WDR5 and H3K4 trimethylation[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(11): 1436-1448.
- Li G, Yang J, Yang C, et al. PTEN α regulates mitophagy and maintains mitochondrial quality control[J]. *Autophagy*, 2018, 14(10): 1742-1760.
- Tang W, Lin D, Chen M, et al. PTEN-mediated mitophagy and APE1 overexpression protects against cardiac hypoxia/reoxygenation injury[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55(9): 741-748.
- Li Z, Cheng ZF, Yu HF, et al. PTEN signaling inhibitor VO-OHPic improves cardiac myocyte survival by mediating apoptosis resistance in vitro[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1217-1222.
- Lan R, Geng H, Polichnowski AJ, et al. PTEN loss defines a TGF- β -induced tubule phenotype of failed differentiation and JNK signaling during renal fibrosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(9): F1210-F1223.
- Allison SJ. Ubiquitylation of PTEN drives fibrosis in diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(5): 254.
- Li Y, Hu Q, Li C, et al. PTEN-induced partial epithelial-mesenchymal transition drives diabetic kidney disease[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1129-1151.
- Zhou J, Jia L, Hu ZY, et al. Pharmacological inhibition of PTEN aggravates acute kidney injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9503.
- Zhang X, Jin T, Huang XX, et al. Effects of the tumor suppressor PTEN on biological behaviors of activated pancreatic stellate cells in pancreatic fibrosis[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 373(1-2): 132-144.
- Tian Y, Li H, Qiu T, et al. Loss of PTEN induces lung fibrosis via alveolar epithelial cell senescence depending on NF- κ B activation[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(1): e12858.
- Han J, He YP, Zhao H, et al. Hypoxia inducible factor-1 promotes liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease by activating PTEN/p65 signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14735-14744.
- Zeng T, Zhang CL, Zhao N, et al. Impairment of Akt activity by CYP2E1 mediated oxidative stress is involved in chronic ethanol-induced fatty liver[J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 295-304.
- Ikeda Y, Murakami M, Nakagawa Y, et al. Diet induces hepatocyte protection in fatty liver disease via modulation of PTEN signaling[J]. *Biomed Rep*, 2020, 12(6): 295-302.
- Liu S, Jia J, Zhou HX, et al. PTEN modulates neurites outgrowth

- and neuron apoptosis involving the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4059-4066.
25. Winden KD, Ebrahimi-Fakhari D, Sahin M. Abnormal mTOR activation in autism[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2018, 41: 1-23.
 26. Hansen-Kiss E, Beinkampen S, Adler B, et al. A retrospective chart review of the features of PTEN hamartoma tumour syndrome in children[J]. *J Med Genet*, 2017, 54(7): 471-478.
 27. Huang SY, Sung CS, Chen WF, et al. Involvement of phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 in rodent model of neuropathic pain[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 59.
 28. Li L, Yao L, Wang F, et al. Knock-down of JAK2 and PTEN on pain behavior in rat model of trigeminal neuropathic pain[J]. *Gene*, 2019, 719: 144080.
 29. Zhao Y, Han PP, Liu L, et al. Indirubin modulates CD4 + T-cell homeostasis via PD1/PTEN/AKT signalling pathway in immune thrombocytopenia[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1885-1898.
 30. Wang S, Guan Y, Wang YL, et al. Reduced PTEN involved in primary immune thrombocytopenia via contributing to B cell hyper-responsiveness[J]. *Mol Immunol*, 2018, 93: 144-151.
 31. Wang H, Yu QX, Wang L, et al. Expression of PTEN-long nephritis and its effect on renal inflammation[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(2): 1405-1411.
 32. Sisti F, Wang SJ, Brandt SL, et al. Nuclear PTEN enhances the maturation of a microRNA regulon to limit MyD88-dependent susceptibility to sepsis[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(S28): eaai9085.
 33. de Armas LR, Pallikkuth S, Pan L, et al. Single cell profiling reveals PTEN overexpression in influenza-specific B Cells in aging HIV-infected individuals on anti-retroviral therapy[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2482.
 34. Yin LB, Song CB, Zheng JF, et al. Elevated expression of miR-19b enhances CD8 + T cell function by targeting PTEN in HIV infected long term non-progressors with sustained viral suppression[J]. *Front Immunol*, 2019, 9: 3140.
 35. Zhu L, Lin X, Zhi L, et al. Mesenchymal stem cells promote human melanocytes proliferation and resistance to apoptosis through PTEN pathway in vitiligo[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 26.
 36. Fu C, Wei Z, Zhang D. PTEN inhibits inflammatory bone loss in ligature-induced periodontitis via IL1 and TNF- α [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6712591.

本文引用: 王思雨, 郝丽荣. 磷酸酶与张力蛋白同源物在多种疾病中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(6): 1425-1430. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.030

Cite this article as: WANG Siyu, HAO Lirong. Research progress of PTEN in various diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(6): 1425-1430. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.030