

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200827.0853.002.html\(2020-08-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200827.0853.002.html(2020-08-27))

mTOR 通过肿瘤相关巨噬细胞促进肿瘤血管生成的研究进展*

段文芳 综述, 宋 斌, 杨 帆, 张继虹[△] 审校

(昆明理工大学医学院衰老与肿瘤分子遗传学实验室, 昆明 650500)

[摘要] 肿瘤微环境(TME)中的肿瘤相关巨噬细胞(TAM)通常促进肿瘤细胞增殖、血管生成,从而起到促进肿瘤生长和转移的作用;而哺乳动物雷帕霉素靶标 mTOR 在调节肿瘤生长、血管生成等方面发挥着重要的作用;TAM 可以通过 mTOR 促进血管生成从而促进肿瘤的生长,因此二者关于肿瘤血管的研究近年来成为研究的热点,基于此本文综述了靶向 mTOR 对 TAM 肿瘤血管生成作用的研究进展。

[关键词] 哺乳动物雷帕霉素靶;肿瘤;巨噬细胞;肿瘤血管生成

[中图分类号] R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)23-4011-05

Research progress on mTOR promoting tumor angiogenesis through tumor associated macrophage*

DUAN Wenfang, SONG Bin, YANG Fan, ZHANG Jihong[△]

(Lab of Molecular Genetics of Aging and Tumor, Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China)

[Abstract] Tumor-associated macrophages (TAM) in tumor microenvironment (TME) usually promotes cell proliferation and angiogenesis, thus plays a role in promoting tumor growth and metastasis. mTOR (Mammalian rapamycin target) plays an important role in regulating of tumor growth and angiogenesis, and TAM can also promote and angiogenesis tumor growth through mTOR. Recently, tumor vessels based researches have become a hot spot. This paper reviewed the role of targeted mTOR on tumor angiogenesis in TAM.

[Key words] mammalian target of rapamycin; neoplasms; macrophages; tumor angiogenesis

PI3K/AKT/mTOR 信号通路参与调控细胞增殖、存活、迁移等,是蛋白质翻译过程中重要的转导途径。mTOR 是哺乳动物雷帕霉素靶标,是一类在进化中高度保守的丝/苏氨酸激酶,属于 PI3K 相关蛋白激酶家族,在细胞内存在 mTORC1 和 mTORC2 两种不同的复合体^[1]。mTOR 信号通路不仅可以影响蛋白质的合成,还能影响细胞增殖。阻断 mTOR 信号通路可抑制肿瘤血管的生成,从而抑制肿瘤生长^[2],所以近年来成为抗肿瘤研究的明星靶点。

肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)是肿瘤组织中最主要的炎症细胞,是肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的重要组分之一。TAM 通常促进肿瘤细胞增殖、免疫抑制和血管生成,从而促进肿瘤的生长和转移;根据分泌因子的不同可以分为两种激活状态,即 M1 和 M2 型。M1 型巨噬细胞分泌促炎细胞因子如 IL-12 和 IL-23, 通过其 MHC-II 复合物分子呈递抗原,并促进幼稚的

CD4⁺T 细胞分化为 Th1 效应细胞和 Th17 细胞^[3]。而 M2 型巨噬细胞会影响抗炎反应、伤口愈合和致瘤性;M2 型巨噬细胞具有强大的吞噬能力,可清除碎片和凋亡细胞,促进组织修复和伤口愈合,并具有促血管生成和促纤维化特性,肿瘤内的 M2 型巨噬细胞可以促进肿瘤内血管生成,进而促进肿瘤生长,因此靶向 M2 型巨噬细胞可以起到抑制肿瘤的作用^[4]。

新生血管对支持肿瘤的生长、迁移、侵袭是至关重要的。肿瘤血管生成包括内皮细胞增殖、侵入细胞外基质、向组织迁移等过程。TAM 与肿瘤组织内的血管生成密切相关,肿瘤内的 M2 型巨噬细胞可以分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转录生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等细胞因子促进肿瘤内血管生成,进而促进肿瘤生长;而且巨噬细胞可以进入肿瘤形成新的血管样结构,通过这些结构来输送氧气及营养物

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81560601)。 作者简介:段文芳(1994-), 硕士,主要从事肿瘤药理学研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhjihong2000@126.com。

质^[5]。mTOR 信号的激活与这些致癌细胞过程相关,其通过调节间质与肿瘤之间的相互作用来影响肿瘤免疫和血管生成,使 mTOR 成为新的联合治疗的有希望的靶点。因此,了解 TAM 通过 mTOR 在新生血管形成中的作用对研究抗肿瘤血管生成的治疗有关键的作用。

1 mTOR 通路在肿瘤中的作用

mTOR 的研究始于 20 世纪后期,研究人员发现了一种大小为 250×10^3 的蛋白质对雷帕霉素敏感的受体,其被命名为哺乳动物雷帕霉素靶标 mTOR。mTOR 可分为对雷帕霉素敏感和营养物质敏感的蛋白复合物 mTORC1 和对生长因子敏感但对营养物质不敏感的蛋白复合物 mTORC2^[6]。mTORC1 的组成蛋白主要有 Raptor、mSLT8、PRAS40 和 Deptor 等,负责蛋白质合成的调节和细胞周期进程;而 mTORC2 的组成蛋白主要有 Rictor、mSin1、mSLT8 和 Protor 等,负责维持肌动蛋白细胞骨架组织和细胞存活。mTORC1 和 mTORC2 通过不同的机制促进肿瘤的发生:mTORC1 受 PI3K/AKT 和 Ras-MAPK 信号通路调控,能激活肿瘤发生过程中的转录因子信号转导和转录激活因子 3 (the transcription factors signal transducer and activator of transcription, STAT3)、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α) 和蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A); 而 mTORC2 调控血清葡萄糖激酶 (serum-and-glucocorticoidinducible kinase, SGK) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 促进肿瘤细胞存活、细胞骨架重组和细胞迁移。

mTORC1 的过度活化,会引起肿瘤的发生。在肿瘤发生中 mTORC1 活性与 TSC 密切相关,根据其基因定位可以分为四型:TSC1、TSC2、TSC3、TSC4。而由 TSC1 或 TSC2 缺失引起的疾病,可以导致 mTORC1 过度活化,从而促使肿瘤的形成^[7];细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和核糖体 S6 激酶 (ribosomal S6 kinase, RSK) 也磷酸化 TSC2^[8],而 RSK 能使 PRAS40 磷酸化,从而导致 RSK 与 Raptor 解离并促进 mTORC1 活化,促使肿瘤生长。

mTORC2 在肿瘤中发挥着至关重要的作用。有报道 AKT 在 T86 磷酸化 mTORC2 亚基 SIN1,其是 mTORC2 的一个重要组成成分,在维持 mTORC2 的完整性方面起着重要的作用,SIN1 可被剪切成 5 个亚基,同时,SIN1 参与 mTORC2 将 AKTSer473 磷酸化过程,从而通过正反馈激活 mTORC2。

AKT 是 mTORC2 的关键底物,是癌症中最常见的超激活蛋白之一。AKT 可以依赖于 PI3K/mTORC2 和 PI3K/PDK1 信号通路起到细胞生长和存活的作用。有研究报道 PTEN 缺失的胶质瘤患者

依赖于 AKT 而表现出耐药^[9],这表明抑制 mTORC2 可能对治疗 PTEN 或 PI3K 突变的患者有用。mTORC2 还通过 FoxO1/3 的 AKT 非依赖性乙酰化来调节癌细胞,从而对癌症的代谢起到明显的抑制作用。SGK3 的激活与癌症有关,mTORC2 还通过磷酸化 SGK 和 PKC 家族成员来促进肿瘤的生长,它能够通过 II 型多磷酸肌醇 4-磷酸酶 (Inositol polyphosphate 4-phosphatase type, INPP4B) 增强 PI3K 信号传导。SGK 的底物包括 NDRG1 和 FoxO 家族转录因子,这两个因子在氧气和(或)营养充足条件下不能促进肿瘤生长,但在缺氧或营养缺乏或 PI3K 抑制时可以促进肿瘤的存活^[10]。

2 TAM 在肿瘤中的作用

TME 是肿瘤细胞赖以生存的复杂环境,主要由多种不同的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和基质细胞组成,如:巨噬细胞和淋巴细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞、间充质干细胞、脂肪细胞。在肿瘤组织内,巨噬细胞是 TME 重要的组成部分,它们通常被称为 TAM^[11],对各种外部信号表现出高度的可塑性,并参与先天性免疫反应来控制 TME。TAM 通常能够促进肿瘤细胞增殖、免疫抑制和血管生成,以支持肿瘤的生长和转移。巨噬细胞在不同的组织环境中发生特异性分化,目前可以分为两种不同的极化状态:经典激活的 M1 型巨噬细胞和选择性激活的 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞会产生高水平的白细胞介素 (IL)-12、IL-1、IL-23、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、一氧化氮合酶 (iNOS) 等,对恶性肿瘤细胞具有杀伤和抑制的作用,从而间接抑制肿瘤的生长并且促进炎症的产生。而 M2 型巨噬细胞能够分泌 IL-10、CCL22、CCL17、CCL18 等,促进肿瘤的生长、血管生成和癌细胞的转移。在 TME 中 TAMs 一般表现为 M2 型巨噬细胞的特征,表达抗炎性细胞因子、清除受体、血管生成因子和蛋白酶的水平高于 M1 型巨噬细胞,这些抗炎性细胞因子可以重塑肿瘤免疫抑制微环境,进而促进肿瘤进展。研究表明,TAMs 的水平与肿瘤中血管数量密切相关。低氧是肿瘤血管生成的主要驱动因素,在肿瘤的低氧区域,特别是坏死组织发现巨噬细胞大量聚集^[12]。巨噬细胞上 HIF-1 α 的表达调控多种基因的转录,如调控 VEGF 在肿瘤缺氧部位的血管生成,TAMs 可以产生 VEGF、TNF- α 、PDGF、bFGF、MMPs 等参与肿瘤血管生成,为肿瘤的生长提供营养^[13]。肿瘤细胞的侵袭与 TAM 之间也存在着密切的关系。

巨噬细胞在肿瘤组织中的比例可以达到 50%,在肿瘤中,大量巨噬细胞的浸润与不良预后密切相关。在临床试验中,针对巨噬细胞的靶向治疗取得了良好的效果,但在临床中的疗效有限,目前以巨噬细胞为中心的多种抗癌治疗方面正在研究,其中比较重要的

包括抑制巨噬细胞的募集、清除巨噬细胞、逆转巨噬细胞的表型及激活巨噬细胞的抗肿瘤活性。

3 TAM、mTOR 与肿瘤血管生成

mTOR 在调控细胞生长、代谢等许多通路的信号传导中发挥着重要作用。肿瘤细胞中 mTOR 信号通常是激活的,主要通过上游信号通路的突变或者 mTOR 自身的突变。mTOR 通路也参与了肿瘤血管新生。mTOR 抑制对肿瘤血管的影响主要为降低肿瘤血管新生,使肿瘤血管正常化和促进肿瘤血管形成血栓。肿瘤和肿瘤相关基质细胞等分泌生长因子和细胞因子激活肿瘤内皮细胞而参与了肿瘤血管新生。缺氧环境可以激活新生血管生成因子包括 VEGF 促进肿瘤血管生成。血管内皮细胞 mTOR 信号通路活化,促进 VEGF 和缺氧诱导因子的释放,促进血管形成,用雷帕霉素可以减轻血管形成^[14]。

TAM 的具体表型实际上取决于肿瘤进展阶段;在肿瘤的早期或消退阶段,TAM 通常为 M1 表型来抑制血管生成,同时激活肿瘤免疫。相反,在癌症晚期,TAM 会转变为 M2 型以增强晚期肿瘤中的肿瘤血管生成^[15]。TAM 分泌多种促血管生成介质,包括碱性成纤维细胞生长因子、胸苷磷酸化酶、尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, uPA)和肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM),以促进肿瘤血管生成^[12]。有研究发现,浸润的 TAMs 与黑色素瘤细胞相互作用时产生 ADM。ADM 通过刺激内皮型一氧化氮合酶^[16]促进内皮细胞增殖和管状形成,表明 TAM 衍生的 ADM 具有促血管生成作用。TAM 可以监测到肿瘤内无血管区域的缺氧区域并释放 VEGF-A,有研究证明了实体肿瘤中巨噬细胞衍生的 VEGF-A 有助于肿瘤血管生成的启动,增加了血管和分支的数量,在没有巨噬细胞的情况下,肿瘤血管生成被延迟^[17]。巨噬细胞向促血管生成表型的极化转化受缺氧和来自肿瘤和基质细胞的各种信号的调节,在缺氧条件下,TAM 开始表达一些如 HIF 的转录因子 HIF-1 α ,这些转录因子调节一系列与血管生成相关基因如 VEGF-A 以促进肿瘤血管的生成^[18],进而增加肿瘤细胞的侵袭性。已经有研究表明,TAMs 分泌的 EGF 及其细胞表面的 CSF-1R 与肿瘤细胞合成的 CSF-1 及其细胞表面 EGF 家族受体共同构成的旁分泌环路能够促进肿瘤细胞侵袭、定向迁移,这使得肿瘤细胞能够沿着基质胶原纤维网快速到达肿瘤血管附近的肿瘤细胞聚集区^[19]。还有研究发现,乳腺癌 TAM 的表面也能表达 CSF-1R,即存在 CSF-1/CSF-1R 自反馈环路,也可以促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[20]。

目前 mTOR 相关信号通路在多种癌症的发生、发展中均扮演重要角色,抑制 mTOR 信号转导可有效阻碍肿瘤进程,并提高肿瘤对放疗和化疗的敏感

性。mTOR 通路可以调控单核巨噬细胞介导的血管新生,即单核巨噬细胞 mTOR 通路活化时,细胞表型向 M2 型转化,其促血管生成能力增强,从而可以刺激肿瘤的生长;相反,单核巨噬细胞 mTOR 通路受抑制时,细胞表型向 M1 型转化,其促血管生成能力下降,从而可以抑制肿瘤的生长^[21]。有研究显示 TAMs 产生的 VEGF-A 对于 MMTV-PyMT 乳腺肿瘤的血管生成和进展至关重要,这提示 VEGF 是 MMTV-PyMT 乳腺肿瘤模型中 TAM 促血管生成和原癌功能的关键决定因素。VEGF 和其他促血管生成因子的持续高水平的表达会让 TAM 产生异常、引发低灌注血管的形成,从而限制肿瘤的生长^[5]。因此,从肿瘤中耗尽 TAM(或将其重新编程为血管抑制表型)可能是“正常化”肿瘤相关血管系统的治疗方向。

尽管 TAM(M2 表型)的积累可以促进肿瘤血管生成,但单核细胞分化产生 TAM 的机制尚不清楚。有报道称 mTOR 途径是调节单核细胞分化为 TAM 的关键因素。在脂多糖刺激的人外周血单核细胞中,雷帕霉素(mTOR 抑制剂)使单核细胞分化为 M1 型巨噬细胞,释放更多的 IL-12 和更少的 IL-10,而 TSC2 敲除导致单核细胞分化为释放更少的 IL-12 和更多的 IL-10 的 M2 型巨噬细胞。当人脐静脉内皮细胞分别与 TSC2 缺陷单核细胞或雷帕霉素处理的单核细胞共同培养时,发现血管生成的速度明显降低,而且通过 TSC2 敲除或 TSC2 过度表达的单核细胞,可分别促进或减少小鼠异种移植物中的肿瘤血管的生成。此外,TSC2-mTOR 途径可能改变细胞因子的分泌以调节先天免疫反应,如单核巨噬细胞系统^[22]。mTOR 抑制剂在缺氧性 TAM 中也发挥着重要的作用。发育调控和 DNA 损伤反应 1(Redd1)也称为 RTP801 或 DDIT4 是 mTORC1 抑制剂^[23],它受到多种应激条件调控,包括内质网、氧化和渗透应激、DNA 损伤剂和细胞因子刺激如 IL-6^[24],而 Redd1 参与了 mTORC1 在缺氧过程中的抑制作用。最近的研究发现,由 Redd1 介导的 TAM 中通过抑制 mTOR 而影响血管重塑和氧气传递,从而调节 TAM 对癌细胞的侵袭或对免疫系统的影响^[25]。TAM 特异性的 Redd1 缺失打破了这一恶性循环,并促进肿瘤血管正常化,肿瘤复氧和转移抑制。除此之外,mTOR 激活可以产生不同的效应。一方面,mTOR 过表达(继发于 TSC2 敲除)将巨噬细胞转换成促进血管生成的 M2 表型。另一方面,缺氧 TAMs 中的 mTORC1 激活(继发于 Redd1 敲除)将巨噬细胞切换为一种新的代谢表型,促进肿瘤血管正常化和转移抑制。

4 展 望

mTOR 是细胞生长、增殖、代谢、血管生成等活动的关键调控因子。大量的研究表明,mTOR 信号通路参与肿瘤等相关疾病的发展,深入了解 mTORC1

和 mTORC2 在疾病中调控的分子机制是至关重要的。越来越多的证据表明 mTORC2 复合物在肿瘤增殖、血管发生过程中发挥着重要的作用,所以深入了解 mTORC2 调控的分子机制,能够填补目前科研基础的空缺,同时为开发低毒高效的抗肿瘤药物提供靶点。

TAMs 是 TME 中最重要且最丰富的免疫细胞之一,而巨噬细胞的极化是一个可逆的动态过程,可以随着时间及不同生理过程中微环境的改变而改变。因此,TAMs 是重新校准 TME 免疫反应的一个有吸引力的靶点。对于靶向巨噬细胞发挥抗肿瘤的作用可以从干预 TAMs 中 M2 型巨噬细胞极化入手,而 TAMs 可以产生 VEGF、PDGF、bFGF、MMPs 等参与肿瘤血管生成,为肿瘤的生长提供营养。目前针对抗肿瘤已经开发出很多 mTOR 抑制剂,并且有报道部分 mTOR 抑制剂可以通过抑制血管生成来发挥抗肿瘤作用。因此可以通过 mTOR-TAM-VEGF 来出发进行研究,从而开发更多的抗肿瘤药物,从而起到更好的抗肿瘤作用。

总而言之,深入了解 mTOR 信号转导通路及巨噬细胞的极化,不断地发现挖掘天然药物,将增强对肿瘤等相关疾病发病机制的了解,为开发治疗肿瘤等疾病新药物提供新思路。

参考文献

- [1] JHANWAR-UNIYAL M, AMIN A G, COOPER J B, et al. Discrete signaling mechanisms of mTORC1 and mTORC2: connected yet apart in cellular and molecular aspects [J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 64: 39-48.
- [2] HELMY M W, GHONEIM A I, KATARY M A, et al. The synergistic anti-proliferative effect of the combination of diosmin and BEZ-235 (dactolisib) on the HCT-116 colorectal cancer cell line occurs through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR/NF- κ B axis [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(3): 2217-2230.
- [3] UNVER N. Macrophage chemoattractants secreted by cancer cells: sculptors of the tumor microenvironment and another crucial piece of the cancer secretome as a therapeutic target [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 50: 13-18.
- [4] OCAÑA M C, MARTÍNEZ-POVEDA B, QUE-SADA A R, et al. Metabolism within the tumor microenvironment and its implication on cancer progression: an ongoing therapeutic target [J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(1): 70-113.
- [5] CHANDLER K B, COSTELLO C E, RAHIMI N. Glycosylation in the tumor microenvironment: implications for tumor angiogenesis and metastasis [J]. *Cells*, 2019, 8(6): 544.
- [6] BAZZICHETTO C, CONCIATORI F, FALCONE I, et al. Translational landscape of mTOR signaling in integrating cues between cancer and tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1223: 69-80.
- [7] MCENEANEY L J, TEE A R. Finding a cure for tuberous sclerosis complex: from genetics through to targeted drug therapies [J]. *Adv Genet*, 2019, 103: 91-118.
- [8] HUA H, KONG Q, ZHANG H, et al. Targeting mTOR for cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 71.
- [9] JEBALI A, DUMAZ N. The role of RICTOR downstream of receptor tyrosine kinase in cancers [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 39.
- [10] WEI X, LUO L, CHEN J. Roles of mTOR signaling in tissue regeneration [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1075.
- [11] GAMBARDELLA V, CASTILLO J, TARAZONA N, et al. The role of tumor-associated macrophages in gastric cancer development and their potential as a therapeutic target [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102015.
- [12] YANG L, SHI P, ZHAO G, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 8.
- [13] VAUPEL P, MULTHOFF G. Fatal alliance of Hypoxia/HIF-1 α -Driven microenvironmental traits promoting cancer progression [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 169-176.
- [14] GARJE R, AN J, GRECO A, et al. The future of immunotherapy-based combination therapy in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 143.
- [15] LACAL P M, GRAZIANI G. Therapeutic implication of vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) targeting in cancer cells and tumor microenvironment by competitive and non-competitive inhibitors [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 136: 97-107.
- [16] ZHONG X, CHEN B, YANG Z. The role of tumor-associated macrophages in colorectal

- carcinoma progression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(1): 356-365.
- [17] BINGLE L, LEWIS C E, CORKE K P, et al. Macrophages promote angiogenesis in human breast tumour spheroids in vivo [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(1): 101-107.
- [18] LACAL P M, GRAZIANI G. Therapeutic implication of vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) targeting in cancer cells and tumor microenvironment by competitive and non-competitive inhibitors [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 136: 97-107.
- [19] LI M, LI M, YANG Y, et al. Remodeling tumor immune microenvironment via targeted blockade of PI3K- γ and CSF-1/CSF-1R pathways in tumor associated macrophages for pancreatic cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2020, 321: 23-35.
- [20] KULKARNI A, CHANDRASEKAR V, NATARAJAN S K, et al. A designer self-assembled supramolecule amplifies macrophage immune responses against aggressive cancer [J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(8): 589-599.
- [21] LI X, SHAN C, WU Z, et al. Emodin alleviated pulmonary inflammation in rats with LPS-induced acute lung injury through inhibiting the mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(4): 365-373.
- [22] CHEN W, MA T, SHEN X N, et al. Macrophage-induced tumor angiogenesis is regulated by the TSC2-mTOR pathway [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(6): 1363-1372.
- [23] LIAO K F, CHIU T L, HUANG S Y, et al. Anti-cancer effects of radix angelica sinensis (Danggui) and N-Butylidenephthalide on gastric cancer: implications for REDD1 activation and mTOR inhibition [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(6): 2231-2246.
- [24] WU M Y, YANG G T, CHENG P W, et al. Molecular targets in hepatocarcinogenesis and implications for therapy [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(8): 213.
- [25] MAZZONE M, MENGA A, CASTEGNA A. Metabolism and TAM functions-it takes two to tango [J]. *FEBS J*, 2018, 285(4): 700-716.

(收稿日期: 2020-03-22 修回日期: 2020-08-21)

(上接第 4010 页)

- 离与健康促进行为的差异化研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(22): 2744-2748.
- [8] 栾伟, 朱珠, 朱冬平, 等. 城乡结合社区老年人健康促进生活方式与社会支持、自我效能感相关性研究 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(1): 107-111.
- [9] 高凤英, 赵淼, 周岩, 等. 社区老年人健康行为及影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(24): 6101-6104.
- [10] 施百丽, 王辉. 社区老年人口腔保健 KAP 现状与影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(18): 4609-4611.
- [11] 葛丽萍, 梁燕, 王君俏, 等. 社区老年人健康教育需求调查与影响因素分析 [J]. *上海护理*, 2019, 19(8): 27-29.
- [12] 廖标, 蒋陈敏斯, 郭时印. 长沙市不同养老模式老年人营养知识、态度和行为调查 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(15): 4343-4346.
- [13] 刘太芳, 张爱华, 高岚, 等. 衰弱前及衰弱期老年人自我护理能力、心理弹性对生存质量的影响 [J]. *护士进修杂志*, 2018, 33(5): 387-390, 399.
- [14] 梁淑敏, 杜鹏. 澳门老年人健康促进生活方式及其影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(23): 5851-5854.
- [15] 牛玉柏, 郝泽生, 王任振, 等. 老年人乐观、领悟社会支持与主观幸福感的关系-控制策略的中介作用 [J]. *心理发展与教育*, 2019, 35(2): 227-235.
- [16] 周静静, 童佩, 高钰琳. 老年人生死观纪实 [J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2019, 8(3): 316-318.
- [17] 蔺红, 张春泉, 王沿军. 北京市老年人养老方式与服务发展状况及改进机制——对北京市 C 区调查的初步分析 [J]. *老龄科学研究*, 2014, 2(9): 28-35.
- [18] 朱慧劼, 王梦怡. 福利获得、健康状况与城市老年人的主观幸福感——基于南京、成都、天津和兰州四城市的问卷调查 [J]. *城市观察*, 2018(2): 141-149.

(收稿日期: 2020-01-18 修回日期: 2020-06-02)