

doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.448

mTOR 通路在耳蜗中的研究进展

李钰, 刘皓, 王敏, 付小龙, 李文

山东第一医科大学 医学科技创新中心, 山东 济南 250117

摘要: 耳聋一直是临床上的治疗难题, 随着社会老龄化不断加重, 耳聋患者的数量逐年递增, 耳聋严重影响患者的生活质量并加重了社会负担。找到关键的干预靶点, 对于耳聋的预防和治疗意义重大。mTOR 位于细胞生长、代谢、增殖和存活等过程的中心位置。近来, mTOR 通路在耳蜗中的作用受到了广泛关注。最新的研究表明, mTOR 通路在内耳毛细胞和螺旋神经元的增殖分化、功能维持、衰老及存活中均发挥着重要作用, 而内耳毛细胞和螺旋神经元是听觉形成中的关键环节, 因此, mTOR 信号有望成为耳聋新的治疗靶点。论文对 mTOR 通路在耳蜗中的研究现状进行梳理, 总结 mTOR 通路在耳蜗中的调控机制, 并探讨该领域未来仍需解决的问题及可能的研究方向。

关键词: mTOR; 耳聋; 毛细胞; 细胞死亡**中图分类号:** R764.43**文献标志码:** A**文章编号:** 1673-3770(2024)05-0112-07

引用格式: 李钰, 刘皓, 王敏, 等. mTOR 通路在耳蜗中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(5):112-118. LI Yu, LIU Hao, WANG Min, FU Xiaolong, et al. Research progress on mTOR signaling pathway in cochlea[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(5):112-118.

Research progress on mTOR signaling pathway in cochlea

LI Yu, LIU Hao, WANG Min, FU Xiaolong, LI Wen

Medical Science and Technology Innovation Center, Shandong First Medical University, Jinan 250117, Shandong, China

Abstract: Deafness, a growing clinical challenge exacerbated by societal aging, increasingly affects patients' quality of life and adds to the social burden. Identifying effective intervention targets is crucial for the prevention and treatment of deafness. mTOR (target protein of rapamycin) is central to the processes of cell growth, metabolism, proliferation, and survival. Recent studies suggest that the mTOR pathway is essential for the proliferation, differentiation, maintenance, aging, and survival of cochlear inner ear hair cells and spiral neurons, which are essential for hearing. This paper reviews current research on the mTOR pathway in the cochlea, summarizes its regulatory mechanisms, and discusses unresolved issues and potential future research directions, highlighting the promise of mTOR as a novel therapeutic target for deafness.

Key words: mTOR; Deafness; Hair cell; Cell death

据世界卫生组织估计, 全世界有 4.66 亿人患有致残性听力损失, 预计到 2050 年, 将有超过 9 亿人患有听力损失^[1]。尽管受影响的人数很多, 但对大多数患者来说, 没有治愈听力损失的方法^[1]。mTOR 信号是控制细胞生长和细胞存活等过程的中心枢纽^[1], 近来研究发现 mTOR 信号通路对耳蜗发挥调节作用并有望成为耳聋的治疗靶点。因此, 本文将着重讨论 mTOR 信号通路在耳蜗中的作用, 旨在为耳聋提供治疗思路。

声音的传导精密复杂, 声波经过外耳道传入内耳后在柯蒂氏器的毛细胞中将机械信号转变成电信号, 通过听神经传入听觉中枢产生听觉^[2]。

mTOR 是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激

酶, 属于磷酸肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 家族^[3]。mTOR 信号处于葡萄糖、脂质和蛋白质等营养物质合成和代谢的中心位置, 调控细胞的生长和存活等许多生物学过程。在肿瘤、糖尿病和免疫系统疾病等重大疾病的发生发展中扮演重要角色^[4]。mTOR 通常组装成两种复合物, 即 mTOR 复合物 1/2 (mTORC1/2) (雷帕霉素敏感的 mTOR 复合体 I/雷帕霉素不敏感的 mTOR 复合体 II), 这两种激酶复合物通过引发不同的下游信号事件来调节细胞功能^[5]。mTORC1 的主要作用为促进蛋白质合成和细胞体积的增加, mTORC1 还可以感知并响应细胞内外生长因子、能量、氧水平、氨基酸等水平的波动, mTORC2 其主要作用是控制细

收稿日期: 2023-11-17

通信作者: 李文。E-mail: liwenn@ sdfmu.edu.cn

胞存活和构建细胞骨架^[5]。

最近研究发现, mTOR 信号通路不仅参与许多重大疾病的发生发展, 在听觉系统中 mTOR 信号通路也影响毛细胞的存活及毛细胞功能、螺旋神经元的存活。此外, mTORC1 的抑制剂——雷帕霉素在顺铂及氨基糖苷类药物引起的耳毒性耳聋和老年性聋中发挥保护作用。综上, mTOR 通路在听觉系统中的作用已逐渐成为研究热点。

1 mTOR 信号通路的激活

如图 1 所示, 氨基酸、胰岛素、生长因子和应激介质等激活 mTOR 信号参与各种生理活动^[6]。mTOR 是一种调节细胞生长、存活、代谢的非典型丝/苏氨酸激酶蛋白激酶。mLST8 (mTOR 相关蛋白, LST8 同源物)、DEPTOR (含 DEP 结构域的雷帕霉素靶蛋白相互作用蛋白) 和 mTOR 是 mTORC1 和 mTORC2 所共有的组分, RAPTOR (mTOR 的调控相关蛋白) 和 PRAS40 (mTOR 的调控相关蛋白) 是 mTORC1 特有的, 而 RICTOR (雷帕霉素靶蛋白复合体 2)、mSin1 (哺乳动物应激激活蛋白激酶相互

作用蛋白 1) 和 PROCTOR1/2 (哺乳动物应激激活蛋白激酶相互作用蛋白 1) 只存在于 mTORC2。mTORC1 的激活受生长因子、能量和氨基酸等调控, 溶酶体是 mTORC1 活化的主要场所。生长因子受体、胰岛素受体分别与生长因子、胰岛素结合后被激活, 进而激活 PI3K-PDK1-AKT (磷酸肌苷 3-激酶/磷酸肌苷依赖性蛋白激酶-1/蛋白激酶 B) 信号通路。TSC 复合物 (活化的 AKT 磷酸化结节性硬化症复合物) 是一种 GTP 酶 (鸟苷酸结合蛋白酶) 激活蛋白复合物, 进而促进 TSC 对 GTPase 家族成员 Rheb (脑中富含的 Ras 同源蛋白) 的抑制, 从而导致 mTORC1 下调。mTORC2 通过调节 SGK (血清葡萄糖激酶) 和 PKC (蛋白激酶 C), 促进细胞存活、细胞骨架重构和细胞迁移。尽管 mTORC1 和 mTORC2 是不同的复合物, 但这两者之间存在相互作用。一方面, mTORC2 可激活 IGF-IR-AKT (生长激素/胰岛素样生长因子/蛋白激酶 B) 轴, 从而上调 mTORC1。另一方面, mTORC1 通过其底物之一 S6K1 (核糖体蛋白 S6 激酶 β 1) 反馈抑制 mTORC2^[7]。

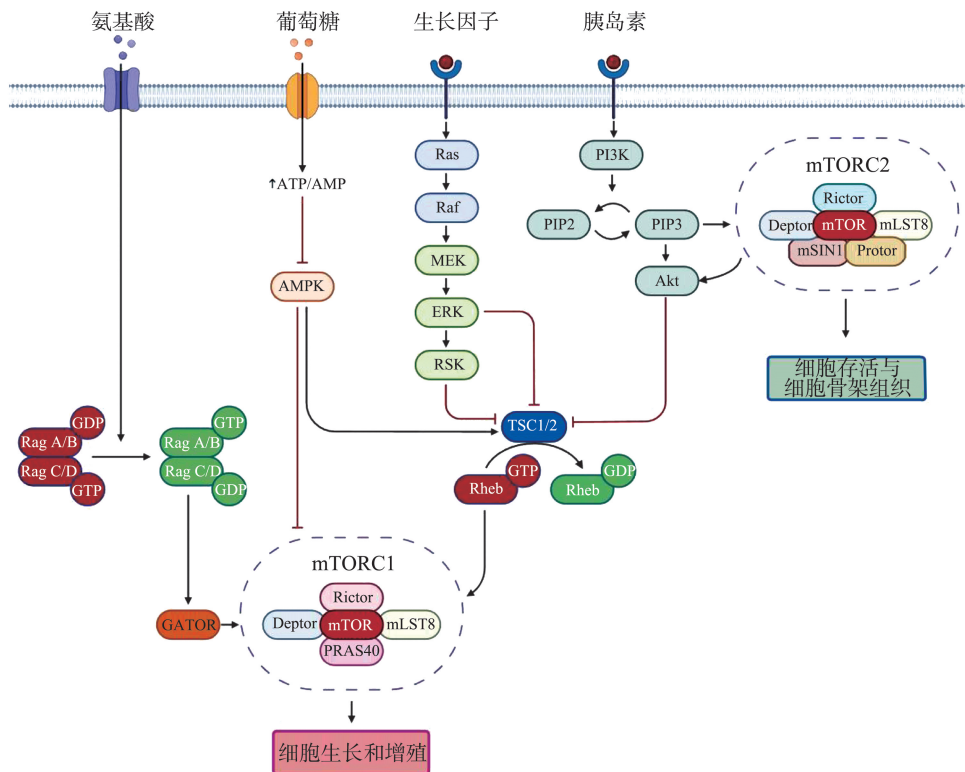


图 1 mTOR 信号网络 mTORC1 和 mTORC2 的上下游信号通路 (黑色箭头代表正向调控, 红色线代表负向调控)

Figure 1 Upstream and downstream signal pathways of mTORC1 and mTORC2 in the mTOR signal network (The black arrow represents positive regulation and the red line represents negative regulation)

2 mTOR 信号通路与疾病

mTOR 信号参与众多重大疾病的发生发展, 如

糖尿病、癌症和免疫系统疾病等。目前研究表明 mTOR 信号的激活对糖尿病的发病是一把双刃剑。一方面, mTOR 信号通路的激活可以促进 β 细胞的

生长和增殖,抵抗糖尿病时胰岛素分泌的不足;另一方面,mTOR 信号通路在特定免疫细胞中的激活改变了它们的能量代谢,促进糖尿病的发展^[8]。mTOR 信号通路的异常激活也与多种肿瘤的发生和发展密切相关,例如,乳腺癌、前列腺癌、肾细胞癌等多种肿瘤中都发现了 mTOR 信号通路的异常激活^[9]。研究表明,mTORC1 在衰老的肿瘤细胞中可以调节 SASP (衰老相关表型分泌物) 的产生,mTORC1 的抑制剂雷帕霉素可以选择性地消除 SASP,因此可以提高药物在肝癌和前列腺癌中的治疗效果^[10]。mTOR 信号是决定自噬水平的上游重要信号分子^[11],自噬是细胞通过溶酶体(或液泡)降解自身组分以达到维持细胞内正常生理活动及稳态的一种细胞代谢过程,可以回收细胞成分并清除细胞中的异物^[12],先前的研究发现 mTORC1 的活性被抑制后自噬启动,清华大学俞力团队发现,细胞长时间饥饿时 mTORC1 通路被重新激活,而 mTORC1 的再激活是自噬溶酶体再生的必要条件^[13]。mTORC1 通路的过度激活会导致巨噬细胞的过度活化^[14]。此外,mTOR 信号通路通过调控 T 细胞、B 细胞和树突状细胞的活化影响免疫应答的发生和调节^[9]。mTORC1 的抑制剂——雷帕霉素已作为免疫抑制剂及抗衰老药物应用于临床^[15]。

3 mTOR 信号通路在听觉系统中的作用

长期暴露于噪音、耳毒性药物的使用和衰老是人类听力损失的常见原因,这些因素通常会导致感觉毛细胞的损伤或死亡,在临床上表现为听力阈值的升高。成年哺乳动物的内耳细胞缺乏分裂或再生的能力,因此内耳的损伤通常会导致人类永久性的听力损失,临床对于耳聋的治疗手段局限且单一,通常是通过放置人工耳蜗恢复部分听力。最近研究表明 mTOR 信号通路在听觉系统的发育成熟、功能维持及毛细胞的衰老死亡等过程中均发挥重要作用,mTOR 信号通路在听觉中的研究已成为热点,并希望成为耳聋新的治疗靶点^[16]。mTOR 信号通路至少可以通过以下几个方面对听觉系统产生影响。

3.1 mTOR 信号通路影响耳蜗毛细胞的存活及纤毛的长度

mTOR 信号传导于 Corti (柯蒂氏器) 器官的所有细胞中,在支持细胞(即柱细胞、指骨细胞和指状细胞)中高表达^[17]。数据表明,BDNF(外源性神经源性神经生长因子)可能会诱导调节在耳毒性中毒豚鼠的 Corti 器官中的 mTOR 途径。IGF1R(胰岛素样生长因子 1 受体)磷酸化并激活 mTOR,mTOR 是

mTOR 复合物 1 (mTORC1) 的一部分,激活的 mTORC1 通过磷酸化和激活 p70S6K (核糖体蛋白 S6 激酶 B1) 促进耳蜗毛细胞的蛋白质合成,蛋白质合成增加,有助于维持毛细胞的存活和功能^[18]。除了蛋白质合成外,mTORC1 还调节耳蜗毛细胞中的其他细胞过程如脂质和核苷酸的合成,这对细胞生长和功能至关重要^[18]。mTORC1 的活性受到多种因素的调控,包括能量状态、营养供应和生长因子的刺激^[18]。当细胞处于高能量状态且有足够的营养供应时,mTORC1 被激活,抑制自噬的进行,从而促进毛细胞的正常功能^[18]。相反,当细胞处于能量不足或营养匮乏的状态时,mTORC1 被抑制,自噬得以启动,提供细胞所需的能量和营养物质^[18]。总之,mTORC1 通过调控自噬来影响毛细胞的功能和存活^[18]。维持 mTORC1 活性对于毛细胞的正常功能和存活至关重要^[18]。mTORC2 对听觉毛细胞的结构和功能具有重要的调节作用,mTORC2 的缺失导致听觉毛细胞的形态异常,包括毛细胞的长度和立体纤毛的长度的改变^[19]。

3.2 mTOR 信号通路参与耳蜗毛细胞早期增殖再生和螺旋神经元的存活

有文献报道,mTOR 信号参与禽类和哺乳动物耳蜗感觉上皮细胞的增殖^[20-21]。新近的研究表明通过共激活细胞周期激活因子 c-MYC (致癌基因 C-MYC 蛋白) 和内耳祖细胞基因 Notch1 (神经源性基因 Notch 同源蛋白 1),可以上调 mTORC1 活性,进而诱导成人耳蜗中支持细胞和内毛细胞的增殖^[22]。当 c-MYC 和 Notch1 在耳蜗中被短暂激活,过表达 Atoh1 (atonal 同源物 1) 的支持细胞能够转分化为毛细胞样细胞^[22](见图 2)。这些再生的毛细胞具有功能性转导通道,并能够与周围的轴突接触,增殖的支持细胞中检测到磷酸化核糖体 S6 蛋白的高表达,该蛋白位于 S6K (核糖体蛋白 S6 激酶 β 1) 和 mTORC1 的下游,使用雷帕霉素抑制 mTORC1 激活后,新增殖的支持细胞数量显著减少^[22](见图 2)。文献报道 LIN28B (RNA 结合蛋白) 的缺失减弱了 mTOR 信号传导,并使未成熟的支持细胞不能转分化为毛细胞。此外,他们还发现回补 LIN28B 恢复了成熟支持细胞的增殖能力,使其恢复到祖细胞样状态,并通过激活 mTOR 信号通路转分化为毛细胞(见图 2)。也就是说,LIN28B 以 mTORC1 依赖的方式促进了支持细胞的可塑性^[23]。研究还发现,通过将 MXene (二维过渡金属碳化物、氮化物或碳氮化物) 复合材料与耳蜗器官样体共培养,发现 MXene 复合材料能够增强耳蜗器官样体中

mTOR 信号通路的活化,从而促进毛细胞的分化和生成^[24]。无独有偶,文献报道,自噬功能紊乱是螺旋神经节退化的一个主要因素,TFEB(T 淋巴细胞转录调节因子)是调控内耳自噬的一个主要靶点。敲除自噬相关基因 Atg5(自噬相关蛋白 5)的小鼠毛细胞可以正常发育,但是出生后 14 d 内出现毛细胞退行性变,无法建立正常的听力^[25]。通过抑制 mTOR 活性,可以减少蛋白合成和细胞增殖,从而减轻神经元的代谢负担,促进细胞存活^[24]。综上所述,这些最近的研究表明 mTOR 通路对于毛细胞的增殖和再生是必不可少的。mTOR 信号通过调控蛋白合成、线粒体功能、自噬和突触可塑性等多个途径来影响神经元的功能和存活^[17]。mTOR 信号通路的活化可以促进蛋白合成和细胞增殖,从而对神经元的发育和生长起到重要作用^[17]。然而,过度活化的 mTOR 信号通路也与神经退行性疾病的发生和发展相关,如阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿舞蹈病等^[17]。此外,mTOR 信号的抑制还可以促进自噬过程,清除细胞内的有害蛋白聚集物,减少细胞应激和氧化损伤,保护神经元免受损伤^[17]。

这一过程受哪些因素的调控,尚未完全阐明。有文献报道,用雷帕霉素处理新生 5 d 的大鼠耳蜗的外植体,听毛细胞数量、螺旋神经元数量以及神经轴突的长度都受到了损害,并呈剂量依赖性^[21]。熊伟等人^[26]2020 年发表的论文表明,用自噬激活剂雷帕霉素和抑制剂 3-MA(3-甲基腺嘌呤)处理出生 7 d 的小鼠一周后,小鼠表现出内毛细胞带状突触数量减少和胞吐作用受损。在 28 d 时,雷帕霉素处理的成年小鼠表现出正常的耳蜗形态和听觉功能。小鼠耳蜗基底膜外植体体外培养实验表明,胰岛素样生长因子 1 通过调控 mTORC1 通路维持小鼠耳蜗毛细胞中带状突触的正常形态和数量^[27]。综上所述,mTOR 的激活及其调控的自噬对耳蜗带状突触重塑以及新生鼠内耳的发育是必须的(见图 2)。

3.4 mTOR 信号通路在药物等引起的内耳损伤中的作用

保护是目前应对耳聋发生的最有效的策略。保护内耳的敏感结构对于维持正常听力至关重要^[28]。因此,对促进毛细胞存活的通路进行干预或者抑制毛细胞死亡是一个重要的治疗策略^[28]。氧化应激是毛细胞死亡的重要原因,超氧化物的最主要来源之一是损伤的线粒体^[28]。一些抗氧化应激和抗细胞死亡的药物,临床已经开始使用,但并没有建立公认有效的治疗方案^[28]。氨基糖苷类抗生素是治疗革兰阴性杆菌感染主要药物,但多数患者使用后易发生一些毒性反应主要包括耳毒性、肾毒性、神经肌肉阻滞作用,其中耳毒性可以引起永久性听力下降^[29]。顺铂是目前临床上常用的广谱抗癌药,但具有较强的耳毒性,临床主要表现为耳鸣、耳聋^[30]。在耳毒性条件下,Sesn2(Sestrin 2 蛋白)的表达可以增加 AMPK(腺苷酸激活蛋白激酶)的活化,抑制 mTOR 的活化,从而减少细胞死亡的发生。这种调节作用可以保护耳蜗毛细胞免受耳毒性药物的损伤^[31]。mTORC1 是自噬上游的关键调节因子^[32],mTORC1 抑制剂雷帕霉素通过上调自噬对毛细胞损伤有保护作用,抑制 mTORC1 通路的过度活化可以抵抗外界因素如顺铂、氨基糖苷类药物庆大霉素等以及噪声引起的内耳损伤(见图 3)。当毛细胞受到应激(如庆大霉素暴露)时,Sesn2 的表达会下降,导致 AMPK 的活化减少,mTOR 的活化增加^[31]。这种 AMPK/mTOR 信号通路的失调会导致自噬功能受损,进而引发毛细胞的凋亡^[31]。Sesn2 调节 AMPK 和 mTOR 之间的相互作用,促进细胞自噬,从而增强感觉毛细胞在氨基糖苷类药物暴露后的存活能力^[31]。缺乏 Sesn2 会导致 AMPK/mTOR 信号

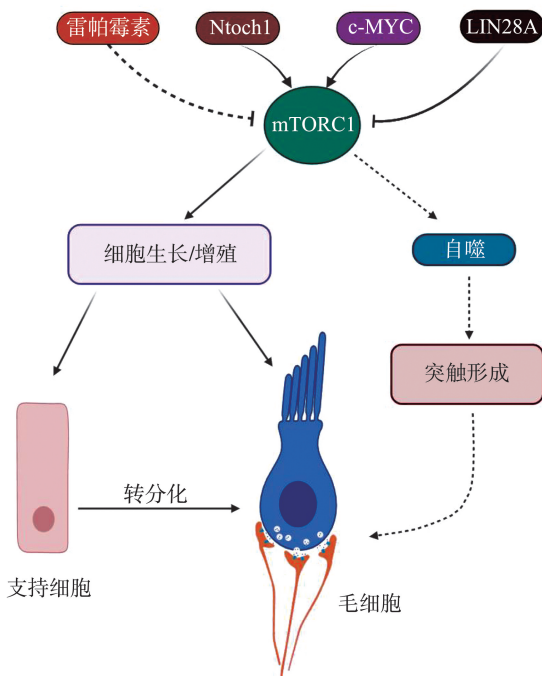


图 2 mTOR 通路对毛细胞增殖和再生的调控
Figure 2 Regulation of hair cell proliferation and regeneration by the mTOR pathway

3.3 mTOR 信号通路对耳蜗毛细胞突触的发育和形成起重要作用

新生小鼠的内耳毛细胞与螺旋神经元之间的带状突触尚未成熟,出生后的小鼠听觉系统在成熟的过程中,带状突触形态和功能会发生很大的改变,但

通路的失调,使感觉毛细胞对氨基糖苷类药物更加敏感^[31]。

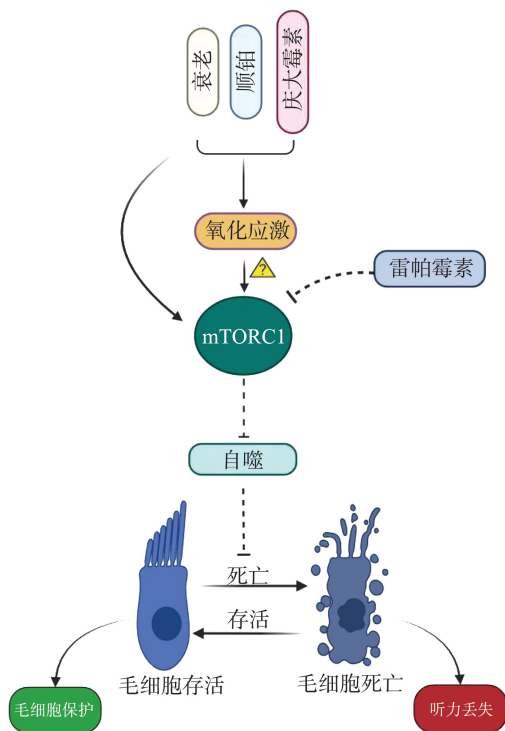


图 3 mTOR 通路对毛细胞存活和死亡的作用
Figure 3 Effect of mTOR pathway overactivation on hair cell survival and death

3.5 mTOR 信号通路与老年性耳聋

老年性耳聋是一种因年龄增长及听觉器官衰退导致听觉功能障碍的疾病^[33]。老年性聋又称为老年性听力减退,表现特征为初期高频听力下降为主,常常伴有语言理解能力的明显降低,听力损失可逐渐向低频扩散,严重的可导致听力完全缺失^[34]。

mTOR 与多种生命体,如酵母、线虫、果蝇和哺乳动物的衰老过程直接相关^[35]。与此一致,mTORC1 的抑制剂-雷帕霉素是已被证明的唯一可以用于延长生命体寿命的治疗药物^[36]。鉴于 mTOR 在感知能量和胰岛素方面的作用,目前被广泛认可的另一种延长寿命的养生方法——限制能量摄入,也是通过改变 mTOR 的活性实现的^[37]。有研究发现抑制 mTOR,可以减缓 mRNA 的翻译,减少毒性蛋白以及氧化应激的产生而延缓衰老^[38]。另一方面,抑制 mTOR 还可能通过激活自噬从而清除毒性蛋白以及细胞器,如线粒体、高尔基体,其积累可促进衰老或者衰老相关的疾病的发生^[39]。老年性聋是一种普遍存在的与衰老相关的疾病,目前报道老年性聋的发病可能与氧化应激相关,发病机制尚不十分明确。

付小龙等^[40]的研究发现,在发生老年性聋的小

鼠中 mTORC1 通路显著上调。mTORC1 信号通路受 TSC1/TSC2 复合物的抑制,敲除 TSC1 可以上调 mTORC1 信号通路,导致耳蜗内的氧化还原平衡失调,从而出现早发的耳蜗毛细胞死亡和渐进性听力损失。似乎在 mTORC1 过度激活的小鼠中过氧化物酶体的功能紊乱是引起毛细胞氧化应激从而导致其死亡和听力丢失的最起始环节。临床上已经开始通过下调 mTORC1 信号通路来治疗老年性耳聋^[38]。有趣的是,进一步的研究发现,高剂量的雷帕霉素对老年性聋没有保护效果,反而会加速耳聋的发生^[38]。高浓度的雷帕霉素会通过反馈性抑制 mTORC2 上调 mTORC1,从而导致治疗效果变差^[38]。因此,使用合适浓度的雷帕霉素,对于老年性聋的治疗非常重要。此外,研究发现 PIN1 蛋白通过抑制 PI3K/Akt/mTOR(磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)通路,保护毛细胞和听觉 HEI-OC1(小鼠耳蜗毛细胞系)细胞免受衰老的影响^[41]。老年小鼠的 SGNs(螺旋神经元)中自噬功能受损,mTOR 信号通路活化^[42]。研究还发现,给予老年小鼠 mTOR 抑制剂雷帕霉素可以预防或延缓老年相关的听力退化,并且减少 SGNs 的丧失^[42]。

4 总结与展望

在耳蜗中,激活的 mTOR 通过促进蛋白质、脂质、核酸的合成影响毛细胞的存活和功能及神经元的发育和生长,而且对毛细胞结构的维持必不可少。mTOR 信号还通过自噬影响耳蜗带状突触重塑以及新生鼠内耳的发育。抑制 mTOR 信号通路可以保护毛细胞和听力功能免受顺铂、庆大霉素的耳毒性作用或噪声诱导及衰老造成的听力损失。此外,多个基因通过 mTOR 信号通路调控毛细胞的存活。由于 mTORC1 通路在听觉系统发育早期和成年期发挥的作用是相反的^[40],这说明同一个基因在听觉发育成熟的不同阶段作用不同,不可一概而论,可能还要结合其在耳蜗中的时空表达特点深入具体分析其发挥作用的模式。所以进一步确定和阐明 mTOR 通路在小鼠耳蜗不同发育时期的功能和影响是下一步的重点工作。这将有助于临床制定有效的治疗策略,以预防听力损失,提供有效的药物靶点和理论基础。

临床实验已发现,使用 mTOR 抑制剂或 PI3K/mTOR 双抑制剂存在一些临床不良反应,包括高血糖症、高脂血症、骨髓抑制、肺炎、口腔炎和肝毒性等。因此,如何平衡好抑制剂的使用和耳聋治疗带来的不良反应是一个需要解决的问题。而评估一种

新疗法在耳聋中应用的最终效果,则需要有更多的基础研究及临床试验去支撑。

参考文献:

- [1] Cortada M, Levano S, Bodmer D. mTOR signaling in the inner ear as potential target to treat hearing loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6368. doi:10.3390/ijms22126368
- [2] Nadol JB Jr. Comparative anatomy of the cochlea and auditory nerve in mammals[J]. *Hear Res*, 1988, 34(3): 253-266. doi: 10.1016/0378-5955(88)90006-8
- [3] ZHANG Wei, WANG Hongfang, XU Baohua. Overview of the main molecular mechanisms of biological aging[J]. *Current Biotechnology*, 2023, 13(2): 228-233. doi:10.19586/j.2095-2341.2022.0170
- [4] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960-976. doi:10.1016/j.cell.2017.02.004
- [5] WANG Zhen, YANG Luo, LIAO Min, et al. Research progress of mTOR pathway in pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Current Biotechnology*, 2021, 11(3): 316-321. doi:10.19586/j.2095-2341.2020.0157
- [6] Wei J J, Liu S W, Duan R X, et al. Research progress of mTOR in diabetic vascular disease [J]. *Chinese Journal of Medical Molecular Biology*, 202, 19(5): 421-425. (in Chinese) doi:10.3870/j.issn.1672-8009.2022.05.012
- [7] Murugan AK. mTOR: role in cancer, metastasis and drug resistance[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 92-111. doi:10.1016/j.semcancer.2019.07.003
- [8] Tuo YL, Xiang M. mTOR: a double-edged sword for diabetes[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2): 385-395. doi: 10.1002/JLB.3MR0317-095RR
- [9] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293. doi:10.1016/j.cell.2012.03.017
- [10] YAO Ruiyuan, WEI Hongyuan, LEI Jinye, et al. Progress on the role of mTOR signaling pathway in the pathogenesis and regulatory mechanisms[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2019, 31(2): 135-142. doi: 10.13376/j.cbbs/2019020
- [11] SU Jie, YANG Fuyu, LI Meng, et al. GLP-1 protected the diabetic retinopathy through induction of autophagy in rats[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(5): 30-34. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.125
- [12] LANG Zhengrong, CHENG Gui, ZHANG Tao. Research progress on the relationship between cisplatin ototoxicity and autophagy[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2020, 34(2): 189-192. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2020.02.023
- [13] Chen Y, Yu L. Autophagic lysosome reformation[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(2): 142-146. doi:10.1016/j.yexcr.2012.09.004
- [14] Li W, Li Y, Guan Y, et al. TNFAIP8L2/TIPE2 impairs autolysosome reformation via modulating the RAC1-MTORC1 axis [J]. *Autophagy*, 2021, 17(6): 1410-1425. doi: 10.1080/15548627.2020.1761748
- [15] Suto T, Karonitsch T. The immunobiology of mTOR in autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102373. doi:10.1016/j.jaut.2019.102373
- [16] Jiang H, Sha SH, Schacht J. Kanamycin alters cytoplasmic and nuclear phosphoinositide signaling in the organ of Corti in vivo[J]. *J Neurochem*, 2006, 99(1): 269-276. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04117.x
- [17] Tisi A, Ramekers D, Flati V, et al. mTOR signaling in BDNF-treated guinea pigs after ototoxic deafening [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(11): 2935. doi:10.3390/biomedicines10112935
- [18] García-Mato á, Cervantes B, Rodríguez-de la Rosa L, et al. IGF-1 controls metabolic homeostasis and survival in HEI-OC1 auditory cells through AKT and mTOR signaling[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(2): 233. doi:10.3390/antiox12020233
- [19] Cortada M, Levano S, Hall MN, et al. mTORC2 regulates auditory hair cell structure and function [J]. *iScience*, 2023, 26(9): 107687. doi: 10.1016/j.isci.2023.107687
- [20] Kim HJ, Woo HM, Ryu J, et al. Conditional deletion of pten leads to defects in nerve innervation and neuronal survival in inner ear development[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55609. doi:10.1371/journal.pone.0055609
- [21] Leitmeyer K, Glutz A, Radojevic V, et al. Inhibition of mTOR by rapamycin results in auditory hair cell damage and decreased spiral ganglion neuron outgrowth and neurite formation in vitro[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 925890. doi:10.1155/2015/925890
- [22] Shu YL, Li WY, Huang MQ, et al. Renewed proliferation in adult mouse cochlea and regeneration of hair cells [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 5530. doi: 10.1038/s41467-019-13157-7
- [23] Li XJ, Doetzlhofer A. LIN28B/let-7 control the ability of neonatal murine auditory supporting cells to generate hair cells through mTOR signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(36): 22225-22236. doi:10.1073/pnas.2000417117
- [24] Zhang Z, Gao S, Hu YN, et al. Ti3 C2 tx MXene composite 3D hydrogel potentiates mTOR signaling to promote the generation of functional hair cells in cochlea organoids[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(32): e2203557. doi:10.1002/advs.202203557

- [25] Ye B, Wang Q, Hu H, et al. Restoring autophagic flux attenuates cochlear spiral ganglion neuron degeneration by promoting TFEB nuclear translocation via inhibiting MTOR[J]. *Autophagy*, 2019, 15(6):998-1016. doi: 10.1080/15548627.2019.1569926
- [26] Xiong W, Wei W, Qi Y, et al. Autophagy is required for remodeling in postnatal developing ribbon synapses of cochlear inner hair cells[J]. *Neuroscience*, 2020, 431: 1-16. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.01.032
- [27] Gao L, Kita T, Katsuno T, et al. Insulin-like growth factor 1 on the maintenance of ribbon synapses in mouse cochlear explant cultures[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 571155. doi:10.3389/fncel.2020.571155
- [28] Varela-Nieto I, Murillo-Cuesta S, Calvino M, et al. Drug development for noise-induced hearing loss [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2020, 15(12): 1457-1471. doi:10.1080/17460441.2020.1806232
- [29] YANG Kun, CHEN Lijuan, HE Xiaodan, et al. Comparative study of ototoxicity between kanamycin and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(4): 6-11. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.195
- [30] HE Jingchun, RUAN Qingwei, HAN Miaomiao, et al. Establishment of sensorineural deafness model in C57 mice by cisplatin [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2014, 28(1): 1-5. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2013.237
- [31] Bodmer D, Levano-Huaman S. Sesn2/AMPK/mTOR signaling mediates balance between survival and apoptosis in sensory hair cells under stress[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3068. doi:10.1038/cddis.2017.457
- [32] Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 25-32. doi:10.1172/jci73939
- [33] ZHOU Jiamin, SONG Yuwan, SUN Yan. Research progress of pyroptosis in senile degenerative diseases [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(4): 172-180. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.090
- [34] GAO Xianting, LU Ling. Advances in the analysis and prevention of presbycusis [J]. *International Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2018, 42(3): 174-178. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2018.03.011
- [35] Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice[J]. *Nature*, 2009, 460: 392-395. doi:10.1038/nature08221
- [36] Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeblerlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease [J]. *Nature*, 2013, 493: 338-345. doi:10.1038/nature11861
- [37] Someya S, Yu W, Hallows WC, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction [J]. *Cell*, 2010, 143(5): 802-812. doi: 10.1016/j.cell.2010.10.002
- [38] Altschuler RA, Kabara L, Martin C, et al. Rapamycin added to diet in late mid-life delays age-related hearing loss in UMHET4 mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 658972. doi:10.3389/fncel.2021.658972
- [39] Guo L, Cao W, Niu Y, et al. Autophagy regulates the survival of hair cells and spiral ganglion neurons in cases of noise, ototoxic drug, and age-induced sensorineural hearing loss [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 760422. doi:10.3389/fncel.2021.760422
- [40] Fu X, Sun X, Zhang L, et al. Tuberous sclerosis complex-mediated mTORC1 overactivation promotes age-related hearing loss [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(11): 4938-4955. doi:10.1172/jci98058
- [41] Zhang Y, Lv Z, Liu Y, et al. PIN1 protects hair cells and auditory HEI-OC1 cells against senescence by inhibiting the PI3K/akt/mTOR pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9980444. doi: 10.1155/2021/9980444
- [42] Liu H, Li F, Li X, et al. Rapamycin ameliorates age-related hearing loss in C57BL/6J mice by enhancing autophagy in the SGNs [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 772: 136493. doi:10.1016/j.neulet.2022.136493

(编辑:王磊)