

水蛭素靶向 mTOR 信号通路在哮喘治疗中的潜在价值：从基础到临床的综述¹

马莹 祁华琼 吴俊林 蔡霞辉 胡晓扬 李红*

1. 深圳市罗湖区中医院（上海中医药大学深圳医院），肺病科/呼吸与危重症医学科，深圳，518000；
2. 深圳市罗湖区中医院（上海中医药大学深圳医院），肺病科/呼吸与危重症医学科，深圳，518000；
3. 深圳市罗湖区中医院（上海中医药大学深圳医院），肺病科/呼吸与危重症医学科，深圳，518000；
4. 深圳市罗湖区中医院（上海中医药大学深圳医院），肺病科/呼吸与危重症医学科，深圳，518000；
5. 深圳市罗湖区中医院（上海中医药大学深圳医院），肺病科/呼吸与危重症医学科，深圳，518000；
6. 深圳市罗湖区中医院（上海中医药大学深圳医院），肺病科/呼吸与危重症医学科，深圳，518000；

【摘要】水蛭素作为天然凝血酶抑制剂，近年来被发现通过调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路参与自噬、细胞增殖和炎症调节。鉴于 mTOR 通路在哮喘的免疫调节、气道重塑和黏液分泌中发挥核心作用，我们认为水蛭素可能通过 mTOR 信号通路介导的自噬、细胞增殖和炎症反应调控哮喘发生与发展过程中的免疫应答、气道重塑及黏液过度分泌。本文整合水蛭素-mTOR 轴在胶质瘤、肾纤维化及外周神经损伤中的作用机制，结合 mTOR 在 2 型固有淋巴细胞（ILC2）活化、气道炎症及自噬调控中的双重角色，探讨水蛭素作为潜在抗哮喘药物的理论基础，为拓展水蛭素的临床应用提供新思路。

【关键词】水蛭素；mTOR 信号通路；哮喘；自噬；气道重塑

中图分类号：R-05

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症、气道高反应性和气道重塑为特征的异质性疾病，全球患病率逐年上升^[1]。吸入性糖皮质激素通过抑制气道炎症， β_2 受体激动剂通过舒张气道平滑肌，二者协同作用构成了哮喘治疗的基石，使绝大多数患者的病情得以有效控制。然而，难治性哮喘的存在提示我们，现行的抗炎与支气管舒张策略并未完全覆盖疾病的核心病理机制。越来越多的证据表明，除经典的 2 型炎症外，非 2 型炎症通路、气道重塑、神经免疫调控失衡及糖皮质激素不敏感等机制，均在难治性哮喘的发生发展中扮演关键角色^[2]。这些机制的复杂性，既解释了该类患者对现有治疗反应不佳的原因，也为开发新型治疗策略指明了方向。因此，深入解析难治性哮喘的多重致病通路，发掘并验证新的治疗靶点，具有重要的科学意义与临床转化价值。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）是整合生长因子、营养和能量信号的丝氨酸/苏氨酸激酶，形成 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物，这两个复合物与不同的蛋白质底物相关，介导不同的信号转导网络，因此在细胞稳态中扮演不同角色^[3]。近年研究发现，mTOR 在哮喘的免疫调控、上皮细胞增殖和自噬平衡中发挥关键作用。水蛭素（Hirudin）是从医用水蛭中提取的 65 个氨基酸多肽，除强效抗凝作用外，近年研究发现其通过抑制 mTOR 通路发挥抗肿瘤、抗纤维化和神经保护作用。本文旨在整合水蛭素-mTOR 轴在多种疾病中的作用机制，探讨其在哮喘治疗中的潜在应用价值。

1. mTOR 在哮喘发病机制中的双重角色

1.1 mTORC1 在 ILC2 中的促炎作用

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1（mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1）作为 2 型固有淋巴细胞（type 2 innate lymphocyte, ILC2）活化的代谢检查点，在过敏性气道炎症中发挥核心驱动作用。最新研究揭示，木瓜蛋白酶等过敏原刺激后，肺组织 ILC2 中 mTORC1 信号在 8 小时内即迅速激活，表现为磷酸化核糖体蛋白 S6（phosphorylated ribosomal protein S6, p-S6）、磷酸化真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1（phosphorylated eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, p-4EBP1）和磷酸化 mTOR 调节相关蛋白（phosphorylated regulatory-associated protein of mTOR, p-Raptor）水平升高，这一活化时相显著早于 ILC2 的增殖峰（24 小时后）及 2 型细胞因子白细胞介素（interleukin, IL-5）、白细胞介素（interleukin, IL-13）的大量产生，提示

1 基金项目：罗湖区软科学研究计划项目（LX202402021）；深圳市中医药学会科研项目（2024062）；广东省中医药局科研项目（20261335）；深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助（SZZYSM202401018）。第一作者：马莹（1991-），女，籍贯辽宁省，主治医师，博士研究生，邮箱：443626319@qq.com；电话：15976855029。

通讯作者：李红，主任医师，邮箱：shanghanxue@126.com

mTORC1 是 ILC2 应答的“守门人”分子^[4]。

mTORC1 通过以下机制促进哮喘炎症：①代谢重编程与生物能量学调控：mTORC1 通过上调糖酵解关键酶的表达，驱动 ILC2 从氧化磷酸化向有氧糖酵解转换，为其快速增殖和效应功能提供 ATP 和生物合成前体。这种代谢转换不仅满足能量需求，还通过乳酸堆积塑造局部炎症微环境，进一步招募嗜酸性粒细胞^[4-6]；②表观遗传介导的神经-免疫交叉对话：mTORC1 通过激活组蛋白乙酰转移酶 p300，在神经介素 U 受体 1（neuromedin U receptor 1, NMUR1）基因启动子区域增加组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸乙酰化（Histone H3 lysine 27 acetylation, H3K27ac）修饰，从而显著上调 NMUR1 表达。这使得 ILC2 对感觉神经元释放的神经肽神经介素 U（neuromedin U, NMU）和降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）敏感性增强，形成正反馈环路：NMU 刺激进一步激活 mTORC1，导致 ILC2 过度产生 IL-5 和 IL-13，加剧气道嗜酸性炎症和黏液高分泌^[4,7-9]。

在 OVA 诱导的过敏性哮喘模型中，使用雷帕霉素特异性抑制 mTORC1 活性，可显著降低肺组织 ILC2 数量及 2 型细胞因子水平，减轻气道高反应性和嗜酸性粒细胞浸润，证实 mTORC1 是调控 ILC2 依赖性气道炎症的可干预靶点^[4]。

1.2 mTOR 在自噬调控中的保护作用

与 ILC2 中 mTORC1 驱动的促炎效应形成鲜明对比，mTOR 在气道上皮细胞和气道平滑肌细胞中表现出抗炎、抗重塑和稳态维持的保护性功能。这种细胞类型特异性的功能差异凸显了 mTOR 信号在哮喘发病机制中的复杂性，也提示靶向 mTOR 的治疗策略需考虑组织微环境差异。

在气道上皮细胞中，mTOR 信号通过抑制过度自噬维持上皮屏障完整性。生理状态下，基础水平的自噬有助于清除受损线粒体和错误折叠蛋白，维持细胞内稳态。然而，在重度哮喘患者中，支气管上皮活检显示自噬标志物 LC3-II/LC3-I 比值和 Beclin-1 表达显著升高，而 mTOR 磷酸化水平（位点 Ser2448）明显降低，提示存在 mTOR 功能不足导致的自噬过度激活^[10]。过度自噬可通过降解闭合蛋白（Occludin）、紧密连接蛋白-1（Claudin-1）等紧密连接蛋白破坏上皮屏障，并促进含 NOD 样受体家族热蛋白结构域蛋白（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, 3NLRP3）炎症小体激活及 IL-1 β 成熟。值得注意的是，mTOR 抑制剂（如雷帕霉素）虽能抑制 ILC2 介导的炎症反应，但可能因过度激活上皮细胞自噬而加重屏障功能障碍^[10]，这凸显了在哮喘治疗中平衡 mTOR 活性的必要性。

mTOR 与自噬的动态平衡在调控气道黏液细胞化生（mucous cell metaplasia, MCM）中发挥决定性作用。IL-13 等 2 型细胞因子通过 IL-4R α -STAT6 信号轴激活 mTORC1，促进上皮细胞增殖、存活以及黏液基因粘蛋白 5A（mucin 5A, MUC5A）、粘蛋白 5B（mucin 5B, MUC5B）的转录，这一过程涉及转录因子含 SAM 指向结构域的 E26 转化特异性转录因子（SAM pointed domain containing ETS transcription factor, SPDEF）和叉头框蛋白 A3（forkhead box A3, FOXA3）的核转位^[11-14]。在急性期，这种 mTOR 驱动的黏液分泌是清除病原体的保护性反应；然而，慢性 mTOR 过度激活或自噬功能缺陷均会导致病理性重塑^[11,15-16]。具体而言，持续的 mTORC1 激活通过抑制自噬，导致未折叠黏液蛋白在内质网中堆积，引发内质网应激和未折叠蛋白反应，进而通过 PERK-eIF2 α -ATF4 通路促进上皮细胞肥大、异常增生和迁移失控，形成特征性的上皮杯状细胞化生；相反，适度的自噬通过选择性自噬清除过度产生的黏液蛋白和受损细胞器，限制黏液细胞化生的进展。研究表明，通过基因敲除或使用 3-甲基腺嘌呤（3-methyladenine, 3-MA）或巴弗洛霉素 A1（bafilomycin A1, BafA1）药物抑制阻断自噬，会加剧 IL-13 诱导的黏液高分泌和气道阻塞；而通过雷帕霉素短暂激活自噬（抑制 mTOR 表达），调控 P70 S6 激酶（P70 S6 Kinase, P70S6K）、核糖体蛋白 S6（ribosomal protein S6, RPS6）和 UNC-51 样激酶 1（UNC-51-like autophagy activating kinase 1, ULK1）等下游磷酸化靶点，则可清除积聚的黏液颗粒，缓解化生程度^[11,17-18]。这种“双刃剑”效应提示，哮喘治疗的目标不应是单纯抑制或激活 mTOR，而是恢复 mTOR-自噬轴的周期性波动能力，使上皮细胞能够根据环境刺激灵活切换合成与降解状态。

综上所述，mTOR 在哮喘中呈现细胞类型特异性的双重角色：在 ILC2 等免疫细胞中，mTORC1 激活驱动 2 型炎症和代谢重编程；而在气道上皮细胞等结构细胞中，mTOR 激活则通过抑制过度自噬、维持屏障功能和限制病理性重塑发挥保护作用。这种功能差异要求未来开发靶向 mTOR 的哮喘治疗策略时，必须考虑组织特异性递送系统或细胞类型特异性调节剂，以在抑制 ILC2 炎症的同时保护上皮屏障功能，避免全身性 mTOR 抑制带来的上皮损伤和感染风险。

2. 水蛭素通过 mTOR 通路调控疾病进展的机制

2.1 抑制 mTORC1 诱导自噬依赖性生长停滞

我们的前期研究证^[19]，水蛭素（6 U/mL）处理 U251、LN229 和 U87MG 细胞后，mRFP-GFP-LC3 双荧光标记显示自噬体和自噬溶酶体数量显著增加。机制上，水蛭素降低 p-mTOR/mTOR 比值，解除 mTORC1 对 ULK1 复合物的抑制，激活自噬流（表现为 LC3II/I

比值升高、P62 降解）。使用自噬抑制剂 3-MA、BafA1 可逆转水蛭素的抗增殖效应，证实自噬是水蛭素抗肿瘤作用的必需环节。

2.2 抑制 mTOR/HIF-1 α 轴减轻纤维化与焦亡

在单侧输尿管梗阻肾纤维化模型中，水蛭素显著降低 p-mTOR/mTOR 和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α) 表达，抑制 mTOR/HIF-1 α 通路。转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 诱导的 HK-2 肾小管上皮细胞中，水蛭素减轻细胞焦亡，而 mTOR 激动剂 MHY1485 可抵消上述保护作用^[20]。这表明水蛭素通过抑制 mTOR 通路发挥抗纤维化和抗炎效应。

值得注意的是，在另一项肾纤维化研究中，转录组测序显示水蛭素下调磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase B, p-Akt) 和 mTOR 表达，改善 TGF- β 1 诱导的 NRK-52E 细胞自噬功能障碍，即降低死骨片 1 (sequestosome-1, P62)、微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 和贝克蛋白 1 (Beclin 1, Beclin-1) 表达^[21]。

2.3 调控 EGFR-PI3K/AKT/mTOR 轴促进神经修复

在外周神经损伤模型中，水蛭素 (10-15 mg/kg) 通过抑制 EGFR 依赖的 PI3K/AKT/mTOR 通路，促进轴突有序再生和髓鞘再形成，同时减轻神经病理性疼痛^[22]。

3. 水蛭素在哮喘治疗中的潜在机制与应用前景

3.1 靶向 ILC2-mTORC1 轴抑制 2 型炎症

基于水蛭素对 mTOR 通路的特异性抑制作用及其在多种炎症性疾病中展现的治疗潜力，结合 mTORC1 在 ILC2 活化中的核心地位，我们提出水蛭素可能通过多维度机制干预哮喘的 2 型炎症反应。

首先，在代谢重编程层面，水蛭素可能通过抑制 ILC2 中 mTORC1 活性，阻断其介导的糖酵解代谢转换。已有研究表明，水蛭素在胶质瘤和肾纤维化模型中可显著降低 p-mTOR/mTOR 比值及下游 p-S6 水平，抑制 mTORC1 功能^[19-20]。而过敏原刺激后 mTORC1 通过磷酸化 4EBP1 和 S6K1 促进糖酵解关键酶表达，为 ILC2 快速增殖和活化提供生物能量和合成前体^[4]。水蛭素有望通过“切断”这一代谢开关，使 ILC2 无法完成从静息态到效应态的能量储备，从而抑制其早期活化和克隆扩增。此外，mTORC1 抑制可能降低 ILC2 对氨基酸的感知能力，进一步限制其效应功能。其次，在神经-免疫交叉对话层面，水蛭素可能通过抑制 mTORC1 介导的表观遗传修饰，削弱 ILC2 对神经肽的敏感性。最新研究揭示，mTORC1 通过激活组蛋白乙酰转移酶 p300，在 NMUR1 基因启动子区域增加 H3K27ac 修饰，显著上调 NMUR1 表达，使 ILC2 对感觉神经元释放的 NMU 和 CGRP 产生强烈反应，形成正反馈环路^[4-6,23]。考虑到水蛭素在周围神经损伤中已展现出调控 EGFR-PI3K/AKT/mTOR 通路、减轻神经病理性疼痛的能力，提示其可能通过类似的信号干预，抑制 mTORC1-p300-NMUR1 轴，从而“解耦联”ILC2 与感觉神经元的病理交互，减轻神经源性气道高反应性和黏液高分泌。最后，在效应细胞因子层面，水蛭素通过上述代谢和神经调控的协同作用，最终可抑制 IL-5、IL-13 等 2 型细胞因子的产生。IL-5 是嗜酸性粒细胞分化、招募和存活的关键因子，而 IL-13 直接驱动黏液细胞化生和气道高反应性。水蛭素在肾纤维化中已显示出抑制 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子的作用^[21]，结合其对 mTOR 通路的抑制可阻断 ILC2 中 GATA3 和 ROR α 等转录因子的翻译效率，预期可显著降低肺组织及支气管肺泡灌洗液中 2 型细胞因子水平，减少嗜酸性粒细胞浸润、IgE 产生及杯状细胞化生，从根本上缓解哮喘的病理生理特征。

值得注意的是，上述机制主要基于水蛭素-mTOR 轴在肿瘤、纤维化和神经损伤中的研究证据，以及 mTOR-ILC2 轴在哮喘中的最新发现所做的理论推演。水蛭素在过敏性气道炎症模型中的直接疗效及具体机制仍有待实验验证，特别是需要平衡其对外周血 ILC2 的抑制作用与对气道上皮细胞中 mTOR 保护功能的可能影响。

3.2 调控自噬平衡改善气道重塑

水蛭素在哮喘气道重塑的防治中可能展现出独特的双向调节潜力。鉴于水蛭素能够降低 p-mTOR/mTOR 比值^[19]，抑制 mTORC1 活性恢复自噬流的正常水平，避免过度自噬介导的细胞损伤和炎症因子释放，从而减轻黏液细胞化生和持续气道炎症，进而有望改善重度哮喘患者气道上皮细胞中常见的 LC3-II/I 比值升高和 Beclin-1 积累导致上皮屏障破坏和炎症小体持续活化的自噬过度激活现象。此外，水蛭素在肾纤维化模型中已证实通过抑制 mTOR/HIF-1 α 信号轴或阻断 PI3K/Akt/mTOR 通路，显著降低 α -平滑肌肌动蛋白 (alpha-smooth muscle actin, α -SMA) 表达和胶原沉积，有效遏制成纤维细胞活化和细胞外基质过度沉积，并发挥抗纤维化效应^[20-21]，这亦有望应用于哮喘气道重塑的防治。这种既能抑制病理性自噬又能阻断纤维化进展的双重作用，使水蛭素成为干预哮喘气道重塑的潜在多靶点治疗药物，其“抗凝-抗炎-抗重塑”的多重效应为重度哮喘的联合治疗提供了新的策略选择。

3.3 减轻气道炎症与微血栓形成

在哮喘急性发作期，气道局部微血栓形成和纤溶系统失衡通过加重组织缺血缺氧及放大炎症反应可参与病情恶化。水蛭素作为特异性凝血酶抑制剂，有研究证实其可通过直接结合凝血酶活性位点，阻断凝血酶对蛋白酶激活受体-1的激活，进而显著降低单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1）表达，减轻炎症细胞浸润和细胞外基质沉积^[24]。此外，水蛭素通过抑制凝血酶活性，减少纤维蛋白在肺微血管和气道内的沉积，改善局部微循环灌注和氧合，这一作用在肺缺血再灌注、肺栓塞及过敏性气道疾病模型中均得到验证^[25-27]，这也支持水蛭素在哮喘急性发作期改善气道微血栓和缺氧状态的潜在价值。这种“抗凝-抗炎”的双重作用使水蛭素有望通过打断气道微血管血栓-炎症互作，成为哮喘急性发作的辅助治疗选择。

4. 讨论与展望

4.1 mTOR在哮喘中的功能异质性

有研究表明mTOR在哮喘中呈现显著的功能异质性：在ILC2中，mTORC1激活驱动糖酵解代谢重编程和2型细胞因子产生，是2型炎症的“加速器”；而在气道上皮细胞和平滑肌细胞中，mTOR激活则通过抑制过度自噬维持屏障稳态，是组织保护的“刹车片”。因此，水蛭素作为mTOR抑制剂理论上可能产生双刃剑效应，虽能通过抑制ILC2-mTORC1轴减轻嗜酸性炎症，但也能在上皮细胞中因解除mTOR对自噬的抑制而诱发过度自噬，导致屏障破坏。此外，水蛭素通过抑制mTOR/HIF-1 α 通路显著减轻组织损伤和细胞焦亡，这提示水蛭素对mTOR的调控可能具有组织特异性敏感性差异和剂量依赖性窗口效应，即在免疫细胞中高效抑制病理性mTOR活化，而在结构细胞中则维持自噬的适度水平，从而偏向性地发挥抗炎抗重塑作用^[20]。

4.2 潜在联合治疗策略

基于水蛭素兼具mTOR抑制与抗凝的双重药理特性，其联合治疗策略可从抗炎-抗凝协同和自噬精准调控两个维度优化：一方面，水蛭素联合糖皮质激素可发挥协同抗炎效应，水蛭素通过抑制mTORC1增强激素对ILC2和Th2细胞的抑制作用，同时其改善气道微循环、减少纤维蛋白沉积的抗凝效应可缓解重症哮喘的组织缺氧和糖皮质激素抵抗；另一方面，针对自噬失衡的重度哮喘，联合mTOR激活剂可实现“免疫-结构”细胞差异化调控，即在抑制ILC2中过度活化的mTORC1的同时，在上皮细胞中适度恢复mTOR活性以抑制过度自噬，从而精准重建mTOR-自噬轴的动态平衡，最大化治疗获益并规避单靶点抑制的潜在风险。

然而，水蛭素向哮喘治疗转化面临剂量优化与证据缺口的双重挑战：一方面需精准界定抗凝（抗血栓）与抗炎（mTOR抑制）效应的治疗窗，以确保在抑制ILC2炎症的同时不增加出血风险；另一方面，目前缺乏OVA或屋尘螨诱导的哮喘动物模型直接证据，亟需开展临床前研究验证其体内疗效、安全性及最佳给药方案。

参考文献：

- [1] PAPAPOULOS NG, MILIGKOS M, XEPAPADAKI P. A current perspective of allergic asthma: from mechanisms to management[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 268: 69-93.
- [2] ISHMAEL L, CASALE T, CARDET JC. Molecular pathways and potential therapeutic targets of refractory asthma[J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(8): 583.
- [3] GARGALIONIS AN, PAPAVALASSILIOU KA, BASDRA EK, et al. mTOR signaling components in tumor mechanobiology[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1825.
- [4] WANG D, HU L, CHEN J, et al. mTORC1 signaling in group 2 innate lymphoid cells coordinates neuro-immune crosstalk in allergic lung inflammation[J]. *Nat Commun*, 2025, 17(1): 62.
- [5] PENG M, YIN N, CHHANGAWALA S, et al. Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism[J]. *Science*, 2016, 354(6311): 481-484.
- [6] WELLEN KE, HATZIVASSILIOU G, SACHDEVA UM, et al. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation[J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1076-1080.
- [7] MUSHABEN EM, KRAMER EL, BRANDT EB, et al. Rapamycin attenuates airway hyperreactivity, goblet cells, and IgE in experimental allergic asthma[J]. *J Immunol*, 2011, 187(11): 5756-5763.
- [8] SUN J, ZHANG Y, ZHANG Q, et al. Metabolic regulator LKB1 controls adipose tissue ILC2 PD-1 expression and mitochondrial homeostasis to prevent insulin resistance[J]. *Immunity*, 2024, 57(6): 1289-1305.e9.
- [9] ZHANG J, QIU J, ZHOU W, et al. Neuropilin-1 mediates lung tissue-specific control of ILC2 function in type 2 immunity[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(2): 237-250.
- [10] ZOU H, WANG LX, WANG M, et al. MTOR-mediated autophagy is involved in the

- protective effect of ketamine on allergic airway inflammation[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 5879714.
- [11] KUDRNA KM, VILCHES LF, EILERS EM, et al. mTOR signaling regulates the development of airway mucous cell metaplasia associated with severe asthma[J]. *JCI Insight*, 2025, 10(13): e187904.
- [12] JACKSON ND, EVERMAN JL, CHIOCCIOLI M, et al. Single-cell and population transcriptomics reveal pan-epithelial remodeling in type 2-high asthma[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(1): 107872.
- [13] WUNIQIEMU T, TENG F, QIN J, et al. Iristectorigenin A exerts novel protective properties against airway inflammation and mucus hypersecretion in OVA-induced asthmatic mice: Iristectorigenin A ameliorates asthma phenotype[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104:154252.
- [14] KIM S, SHIM JJ, BURGEL PR, et al. IL-13-induced clara cell secretory protein expression in airway epithelium: role of EGFR signaling pathway[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283(1): L67-L75.
- [15] MASON EC, MENON S, SCHNEIDER BR, et al. Activation of mTOR signaling in adult lung microvascular progenitor cells accelerates lung aging[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(24): e171430.
- [16] HOUSSAINI A, BREAU M, KEBE K, et al. mTOR pathway activation drives lung cell senescence and emphysema[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(3): e93203.
- [17] TIAN X, HAN L, HUANG Y, et al. The mTOR inhibitor rapamycin attenuates ozone-induced airway inflammation and emphysema in mice[J]. *J Inflamm Res*, 2026, 19:545564.
- [18] CHITALE A, VERMA S, MUGALE MN. Autophagy, apoptosis, and inflammatory mechanisms in chronic respiratory diseases: interplay in special reference to mitochondrial-ER stress axis[J]. *Cell Biochem Funct*, 2026, 44:e70203.
- [19] MA Y, WU S, ZHAO F, et al. Hirudin inhibits glioma growth through mTOR-regulated autophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(18): 2701-2713.
- [20] YU HX, LIN W, YANG K, et al. Transcriptome-based network analysis reveals hirudin potentiates anti-renal fibrosis efficacy in UUO rats[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 741801.
- [21] LONG C, CHEN J, XIE Y. Hirudin inhibits pyroptosis to alleviate renal fibrosis via the mTOR/HIF-1 α pathway[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2025, 45(10): 335-343.
- [22] WU L, ZHANG Z, TIAN D, et al. Hirudin promotes peripheral nerve repair and alleviates pain by regulating the EGFR-PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2026, 775: 110671.
- [23] TAKAHASHI H, MCCAFFERY JM, IRIZARRY RA, et al. Nucleocytosolic acetyl-coenzyme a synthetase is required for histone acetylation and global transcription[J]. *Mol Cell*, 2006, 23(2): 207-217.
- [24] LIN Q, LONG C, WANG Z, et al. Hirudin, a thrombin inhibitor, attenuates TGF- β -induced fibrosis in renal proximal tubular epithelial cells by inhibition of protease-activated receptor 1 expression via S1P/S1PR2/S1PR3 signaling[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(1): 3.
- [25] WAGERS SS, NORTON RJ, RINALDI LM, et al. Extravascular fibrin, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and airway hyperresponsiveness[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(1): 104-111.
- [26] WEI X, ZOU Y, DONG S, et al. Recombinant hirudin attenuates pulmonary hypertension and thrombosis in acute pulmonary embolism rat model[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17039.
- [27] MCCOURTIE AS, MERRY HE, WOLF PS, et al. Synergistic protection in lung ischemia-reperfusion injury with calcineurin and thrombin inhibition[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(6): 1766-1771.