

PI3K/Akt信号通路与缺血性脑卒中的关系及 中药干预的研究进展

张建云¹, 李婧雯¹, 张丽红¹, 王艺莹¹, 梅紧紧¹, 郭健², 李瑞青^{1,2*}

(1. 河南中医药大学 康复医学院, 郑州 450046;

2. 河南中医药大学 第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] 缺血性脑卒中是由于动脉突然阻塞引起的急性脑血管疾病,临床以高发病率、高死亡率和高致残率为主要特征,是世界上神经系统发病率和死亡率最重要的原因之一。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路是细胞代谢、生长、凋亡等生理活动的经典通路。近年来,中药因其不良反应小、作用靶点广泛等优势在缺血性脑卒中的改善和治疗中扮演着重要角色,受到有关学者广泛关注,中药复方及其有效成分和提取物可依据其多靶点、多途径的优势来治疗相关疾病。目前,相关研究人员对缺血性脑卒中的发生发展和药物干预治疗缺血性脑卒中的病理生理机制做了大量研究,结果显示PI3K/Akt信号通路在此期间发挥关键作用。PI3K/Akt信号通路通过调控炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及自噬等重要病理生理过程参与缺血性脑卒中的发生发展,中药在此过程中发挥重要的调控作用。该文通过综述PI3K/Akt信号通路与缺血性脑卒中的关系及中药通过调控PI3K/Akt信号通路参与缺血性脑卒中的发病机制,以为临床治疗脑卒中提供新的理论依据。

[关键词] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路; 中药; 缺血性脑卒中; 作用机制

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)22-0265-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221205

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220419.0943.003.html>

[网络出版日期] 2022-04-20 13:33

Chinese Medicine Regulates PI3K/Akt Signaling Pathway to Treat Ischemic Stroke: A Review

ZHANG Jianyun¹, LI Jingwen¹, ZHANG Lihong¹, WANG Yiying¹, MEI Jinjin¹, GUO Jian², LI Ruiqing^{1,2*}

(1. School of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Ischemic stroke, an acute cerebrovascular disease caused by sudden arterial occlusion, is characterized by high morbidity, high mortality, and high disability rate. It is a major cause of the occurrence and death of neurologic diseases in the world. The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway is a classic pathway for cellular metabolism, growth, and apoptosis. In recent years, Chinese medicine has played an important role in the treatment of ischemic stroke because of the small side effects and wide range of targets and has received extensive attention. The compound prescriptions and extracts of Chinese medicines can treat diseases via multiple targets and pathways. Researchers have extensively studied the occurrence and development of ischemic stroke and the pathophysiological mechanism of drug intervention in the treatment of ischemic stroke and have demonstrated that PI3K/Akt signaling pathway plays a key role in this process. The PI3K/Akt signaling pathway is involved in the occurrence and development of ischemic stroke by

[收稿日期] 2022-03-13

[基金项目] 河南省高等学校重点科研项目(21A360023);河南省中医药科学研究专项课题(2019ZY2129);国家自然科学基金青年基金项目(81503630)

[第一作者] 张建云,在读硕士,从事中风等常见功能障碍的中医康复治疗及相关研究,E-mail:zhangjianyun1203@163.com

[通信作者] *李瑞青,硕士,主治医师,从事中风等常见功能障碍的中医康复治疗及相关研究,E-mail:lq0424@163.com

regulating pathophysiological processes such as inflammation, oxidative stress response, apoptosis, and autophagy, in which Chinese medicines play a regulatory role. This paper reviews the relationship between PI3K/Akt signaling pathway and ischemic stroke and the mechanism of Chinese medicine in treating ischemic stroke by regulating PI3K/Akt signaling pathway, aiming to provide a new theoretical basis for the clinical treatment of stroke.

[Keywords] phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway; Chinese medicine; ischemic stroke; mechanism of action

缺血性脑卒中是一种具有极大危害性的脑血管疾病,其特征是大脑特定区域的血流突然丧失,是导致永久性残疾的主要原因,也是全球第二大死亡原因^[1]。在全球范围内,约1/6的人会发生脑卒中,并且每年约有1 400万人发生脑卒中^[2]。目前普遍认为氧化应激、细胞凋亡、炎症反应以及自噬等原因是缺血性脑卒中发生发展的重要病理机制^[3-6]。当前缺血性脑卒中的干预手段包括手术干预和药物干预,手术干预费用高、风险大,故药物干预成为临床上最常用的措施,如抗血小板药、溶栓药^[7-8]。然而,此类药物途径单一、胃肠道反应明显,目前尚缺乏有效的药物治疗方法。因此,寻找新的候选药物、研究引起缺血性脑卒中的病理因素的信号转导机制,可能为临床治疗脑卒中提供新思路。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)是由调节性亚基p85和催化性亚基p110组成的一种二聚体,可与生长因子结合而使蛋白激酶B(Akt)变构,进而使Akt磷酸化,Akt活化后激活或抑制其下游底物,起到调节细胞生长、分化、存活、凋亡的作用。研究表明,PI3K/Akt信号通路参与脑组织损伤中的多种细胞程序性死亡,包括细胞凋亡、自噬等^[9-12]。另有相关研究表明,PI3K/Akt信号通路在缺血性脑卒中病程中的氧化应激和炎症反应中发挥重要作用^[13]。中药复方、有效成分及提取物可依据其多靶点、多途径的优势来治疗相关疾病,一项网络药理学研究显示^[14],中药干预治疗缺血性脑卒中中具有安全有效、一方多效等独特优势;更有关于脑卒中循证医学的专家共识指南指出,中药干预对缺血性脑卒中效应显著、影响深远,尤以活血化瘀类中药为主要代表^[15]。因此,中药作为缺血性脑卒中的补充替代疗法得到广泛关注。本文梳理了近年来中药通过PI3K/Akt信号通路治疗缺血性脑卒中的证据,阐述了PI3K/Akt信号通路在缺血性脑卒中期间的作用以及中药干预PI3K/Akt信号通路治疗缺血性脑卒中的研究进展,为脑卒中的临床治疗研究提供参考。

1 PI3K/Akt信号通路

1.1 PI3K/Akt信号通路的组成与激活 PI3K/Akt信号通路由PI3K及其下游分子PKB/Akt组成。

1.1.1 PI3K结构特征与激活 PI3K是一种胞内磷脂肌醇激酶,可产生特异性磷酸化反应,并具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶和磷脂酰肌醇激酶的活性,生物学功能丰富、结构复杂。根据其结构和功能差异可分为I、II和III 3种亚型。其中I型PI3K研究最广泛、与缺血性脑卒中联系最密切,由调节性亚基(p85 α 、p85 β 和p85 γ)和催化性亚基(p110 α 、p110 β 、p110 δ 和p110 γ)组成,可由细胞表面受体直接激活。其中,IA类PI3K由受体酪氨酸激酶(RTK)、G蛋白偶联受体和小G蛋白RAS激活;IB类PI3K仅由G蛋白偶联受体激活。配体的激活导致细胞表面受体的酪氨酸磷酸化,p85调节亚基直接与细胞膜上的酪氨酸受体结合,激活的亚基进一步激活PI3K,并通过募集运动迁移至相邻的质膜,导致磷酸化反应。这种结合激活了p110催化亚基,催化磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)向磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)转化。作为第二信使,PIP3继续磷酸化并将其激活信号传递给Akt。

1.1.2 Akt结构特征与激活 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶Akt作为PI3K信号通路下游的主要分子,主要包括Akt1、Akt2和Akt3 3个亚型,分别由Akt α 、Akt β 和Akt γ 编码^[16-17]。Akt1在许多组织中广泛表达,Akt2主要在胰岛素敏感组织中表达,在其他组织中低水平表达,Akt3仅在大脑和睾丸中表达。不同Akt亚型的特定组织表达模式表明他们在维持不同组织或器官生理功能中的关键作用^[18-19]。作为PI3K/Akt信号通路的关键效应器,Akt含有一个特殊的PH结构域,在催化和调节功能中起着重要作用。PH结构域的缺失会降低Akt活性,甚至使其失活。PI3K激活后,Akt的PH结构区与PI3K产物PIP3结合,促使Akt由细胞内迁移至细胞膜,改变构象,使Ser/Thr蛋白磷酸化,最终导致Akt完全激活。激活后的Akt能够进一步调控其下游底物,引起通

路的一系列级联反应,调节细胞凋亡和细胞周期。

1.2 缺血性脑卒中的PI3K/Akt信号通路激活 缺血性脑卒中后,人体自身可以释放激活酪氨酸激酶受体的物质(如神经细胞生长因子、整合素等),磷酸化PI3K和Akt蛋白,触发PI3K/Akt通路的激活。PI3K/Akt通路活化后,引发一系列的信号级联反应参与缺血性脑卒中的发生发展,如炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及自噬等。下文对PI3K/Akt信号通路通过调控这4种效应改善缺血性脑卒中的机制做一讨论。

2 PI3K/Akt在缺血性脑卒中发生发展中的作用

2.1 炎症反应 研究证实,炎症因子由于可破坏促炎反应和抗炎反应间的动态平衡,在缺血性脑卒中的病程中发挥重要作用^[20]。一方面,脑缺血区炎症反应可引起过度免疫反应,释放炎症趋化因子,产生活性氧,促使肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)等促炎因子释放入血,造成神经细胞广泛损伤^[21]。另一方面,缺氧环境激活小胶质细胞,促使TNF- α 和超氧化物等炎症介质释放,进而促进中性粒细胞的活化和募集,造成血脑屏障的破坏^[22]。ZHANG等^[23]在一项动物实验中发现,白细胞介素-11(IL-11)作为一种抗炎因子,在缺血性脑卒中期间表达降低,随后其研究通过增强IL-11的表达改善神经功能,减少梗死体积。大量临床及基础研究表明,核转录因子- κ B(NF- κ B)是炎症过程中的一个关键调节因子,以其活性形式调节促炎基因的表达^[24-26]。PI3K/Akt信号通路的激活可以抑制NF- κ B引起的促炎因子的表达,并抑制M1型小胶质细胞介导的神经炎症,促进M1型(促炎表型)小胶质细胞向M2型(抗炎表型)转化,减轻炎症反应^[27]。因此,通过PI3K/Akt信号通路抑制炎症反应可以减轻脑损伤程度,改善神经功能。

2.2 氧化应激 大脑约占人体耗氧量的20%,故相较于人体其他器官,大脑产生更多的自由基。此外,由于脑组织中含有大量高浓度脂质和不饱和脂肪酸,故其抗氧化能力较弱,更易受到氧自由基损伤。活性氧(ROS)是哺乳动物中的一种高活性物质,ROS的过度产生与固有的抗氧化能力之间的不平衡,导致缺血性脑损伤病理进展中的自由基氧化损伤^[28]。氧化应激便是由于体内ROS和自由基的过度产生造成的,自由基的细胞形成与细胞防御自由基能力之间的不平衡造成脑组织的损伤^[29]。脑卒中后,PI3K/Akt信号通路激活,一方面,其下游糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)随之磷酸化,GSK-3 β 磷

酸化后失去了激活NF- κ B的能力,从而减轻炎症介导的神经细胞损伤;另一方面,活化的Akt进一步激活氧化应激中的关键调节因子核因子E₂相关因子2(Nrf2),阻止Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)与其偶联,促进抗氧化反应元件(ARE)与其结合,增强抗氧化蛋白的表达;这两种效应使脑的损伤程度降低,从而起到保护脑组织的作用^[30]。由此可见,PI3K/Akt信号通路可减轻缺血性卒中后的氧化应激反应。

2.3 细胞凋亡 细胞凋亡是一种程序性死亡方式,在脑缺血发作数小时后开始,受B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族、胱天蛋白酶(Caspase)家族等多种基因的调控。Bcl-2家族分为抗凋亡蛋白Bcl-2和促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax),能有效调节细胞凋亡。脑缺血后,Bcl-2表达减少,而Bax表达增加,从而激活Caspase并触发依赖性凋亡级联反应,激活的Caspase可修饰蛋白质,在脑缺血引起的细胞凋亡中发挥关键作用^[31]。有研究发现,这一系列过程与PI3K/Akt信号通路联系密切。缺血性卒中后,PI3K/Akt信号通路发生一系列磷酸化级联反应,从而延缓细胞凋亡^[32]。WANG等^[33]应用电针治疗大鼠中动脉闭塞(MCAO)模型大鼠发现,电针预处理抑制促凋亡基因和蛋白的表达,减少细胞凋亡的机制可通过PI3K/Akt信号通路实现,进而发挥神经保护作用。由此可见,PI3K/Akt信号通路的激活可以通过延缓细胞凋亡而减轻缺血性卒中引起的脑损伤。

2.4 自噬 自噬是一种自食性细胞分解代谢途径,在细胞存活的调节中起着重要的稳态作用。大量证据表明,在各种细胞类型中观察到的自噬在缺血性中风后的脑病理学中起着关键作用^[34-35]。自噬在脑缺血的病理过程中具有双重效应,适度的自噬可将其降解产物转化并合成三磷酸腺苷(ATP),为神经细胞提供能量;而伴随缺血程度加重而引起的过度自噬将导致神经细胞发生自噬性死亡^[36]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)作为PI3K/Akt信号通路下游靶点,可以调节多种细胞内信号,并在细胞增殖、分化、凋亡和自噬中均发挥关键作用^[37]。资料显示,缺血性卒中后,PI3K/Akt/mTOR信号通路在自噬中扮演重要角色,mTOR是细胞自噬作用的抑制性蛋白,激活可抑制自噬的发生^[38-39]。一项巢式病例对照研究显示^[40],与对照组比较,缺血性脑卒中复发组的mTOR蛋白的表达明显升高,PI3K/Akt/mTOR自噬信号通路激活增强,抑制神经细胞

过度自噬。因此,缺血性脑卒中的改善可能是通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路减少细胞过度自噬实现的。

综上所述,PI3K/Akt信号通路在减轻过高的炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及过度自噬方面分别发挥着重要作用,阻碍缺血性脑卒中的发生发展。但应注意的是,缺血性脑卒中后的这4种效应并非单独存在,而是重叠进行,具体表现在缺血性脑损伤后,缺血中心区受损的神经炎症细胞被激活并产生ROS,而ROS的产生会反过来激活更多的炎症细胞^[41],在加重炎症反应的同时促使炎症细胞产生更多的ROS,ROS的大量增加可引发氧化应激反应,导致神经元凋亡、炎症信号的激活、自噬的发生^[42-43]。在这一过程中,炎症反应细胞释放的特定炎症因子可能通过其受体促进自噬的发生^[44],而适度的自噬可以通过清除炎症小体来减轻炎症反应^[45],炎症反应还可以促进缺血性脑卒中后细胞凋亡的发生^[46]。

3 中药通过调控PI3K/Akt信号通路改善及治疗缺血性脑卒中

寻找预防及治疗缺血性脑卒中的有效方法十分迫切。上述病理生理过程是改善及治疗缺血性脑卒中的有效途径。中药具有多角度、多靶点、多途径等独特优势,中药复方及其有效成分和提取物可通过促进PI3K/Akt信号通路的活化,促进或抑制相关靶基因的表达,从而发挥神经保护作用。

3.1 中药复方作用于PI3K/Akt信号通路 中药复方因其独特的一方多效治疗优势广泛用于治疗缺血性脑卒中的研究。一项基于中药处方用药规律的数据挖掘研究表明,缺血性脑卒中的辨证用药以行气补血、滋阴活血为法^[47]。现对中药复方作用于PI3K/Akt信号通路实现缺血性脑卒中治疗的研究进展进行总结。

3.1.1 补阳还五汤 补阳还五汤是广泛用于我国缺血性脑卒中患者康复的中药复方,具有益气、活血、通络等功效。现代医学认为,补阳还五汤可通过调节信号级联反应,发挥抗凋亡作用。CHEN等^[48]在一项动物实验中发现,补阳还五汤上调了磷酸化的表皮生长因子受体(p-EGFR)、磷酸化的磷脂酰肌醇3-激酶(p-PI3K)、磷酸化的蛋白激酶B(p-Akt)、磷酸化的Bad(p-Bad)和14-3-3的表达,并降低了缺血性脑损伤中剪切的胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)的表达,起到抗凋亡的作用,从而减少短暂MCAO大鼠脑中的梗死体积和神经细胞死亡。

3.1.2 桃红四物汤 桃红四物汤具有祛瘀、行气、养血的功效。可诱导Nrf2调节一系列II期酶,在细胞防御氧化应激方面发挥重要作用。LI等^[49]通过建立脑缺血/再灌注(I/R)损伤模型发现,使用PI3K/Akt抑制剂LY294002后,有效抑制了桃红四物汤诱导的Nrf2核转位,表明PI3K/Akt通路在桃红四物汤诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞(PC12细胞)中Nrf2信号通路的激活中起重要作用,从而减少氧化应激反应,表现出显著的神经保护特性。

3.1.3 瓜蒌桂枝颗粒 瓜蒌桂枝颗粒具有发散风寒,解肌舒筋的作用。有研究表明,瓜蒌桂枝颗粒在体内和体外都有抗炎、抗凋亡和神经保护作用^[50-51]。ZHANG等^[52]在一项细胞培养实验中发现,瓜蒌桂枝颗粒可以通过激活PI3K/Akt信号通路来抑制缺血性卒中后氧糖剥夺/复氧(OGD/R)诱导的细胞凋亡,增加神经元细胞的生物活性,减少白细胞介素-18(IL-18)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的产生,并下调细胞凋亡标志物核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和胱天蛋白酶-1(Caspase-1)的表达水平,从而发挥抗炎、抗凋亡的神经保护作用。

3.1.4 保元胶囊 保元胶囊是一种由中药制成的保健胶囊剂,具有活血通络、滋阴补气的功效^[53],可用于缺血性脑卒中的治疗,有利于神经功能的恢复。研究表明,保元胶囊通过调节线粒体功能和激活PI3K/Akt信号通路,有效提高了短暂性MCAO缺血小鼠的运动能力,减弱了焦虑样行为,增强了探索行为及学习和记忆能力,促进缺血后的脑神经发生和神经功能恢复^[54]。

3.1.5 逍遥散 逍遥散是一种中药方剂,具有疏肝解郁,养血健脾的功效。一项网络药理学研究显示,逍遥散通过上调PI3K和Akt的信使核糖核酸(mRNA)表达,增加其磷酸化,并激活PI3K/Akt信号通路,使增加抗凋亡基因Bcl-2的表达,降低促凋亡基因Bax的表达,并抑制Caspase-3和Caspase-9介导的凋亡级联反应,从而起到抗凋亡作用,发挥神经保护效应^[55]。

3.1.6 通心络 通心络是一种根据中医络病学说配制而成的复方,具有益气活血,通络止痛的功效,广泛用于心脑血管病的治疗。一项动物实验显示,通心络能减轻脑损伤,参与PI3K/Akt信号通路神经元的凋亡,对大鼠脑缺血再灌注损伤具有神经保护作用^[56]。

3.1.7 丹红注射液 丹红注射液的主要中药成分

为丹红和红花,具有活血化瘀、通脉舒络的功效。一项动物实验研究表明,与MCAO对照组比较,丹红注射液组中促凋亡因子Bad、Bax、Bim的表达明显下降,而抗凋亡因子Bcl-2的表达显著上调,并且这种抗凋亡的神经保护作用可以被PI3K/Akt信号通路抑制剂LY294002减弱^[57]。这表明丹红注射液对缺血性脑卒中具有神经保护作用,并且这种作用是由PI3K/Akt信号通路的激活产生的。

3.1.8 醒脑静注射液 醒脑静注射液源自安宫牛黄丸,主要成分为姜黄、麝香、冰片和栀子,具有凉血活血、开窍醒脑的作用^[58]。ZHANG等^[59]在一项脑缺血的大鼠研究中表明,醒脑注射液降低Caspase-3的活性和细胞收缩,减轻了氧葡萄糖剥夺(OGD)在人脑微血管内皮细胞中诱导的线粒体去极化,并且这种效应可被LY294002所逆转,证明了PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)通路对于醒脑注射液防止人脑微血管内皮细胞的凋亡是必不可缺的。由此可见,醒脑静注射液的神经保护作用可能与PI3K/Akt/eNOS通路的磷酸化水平有关。

3.2 中药有效成分作用于PI3K/Akt信号通路

3.2.1 黄酮类 黄芩苷是从黄芩的干燥根中提取并分离出来的一种黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎的药理作用^[60]。LI等^[61]在一项神经元-星形胶质细胞共培养实验中发现,黄芩苷保持了反应性星形胶质细胞的特性,明显增加了OGD/R后共培养系统中脑源性神经营养因子(BDNF)的水平,而PI3K/Akt是由BDNF与络氨酸激酶受体B(TrkB)结合激活的重要下游级联信号通路。因此,黄芩苷的神经保护作用是通过显著增加了PI3K/Akt的表达实现的。

白杨素属于黄酮类化合物,在紫葳科植物木蝴蝶中提取,具有抗氧化、抗炎的作用^[62]。LI等^[63]在一项动物体内体外实验中发现,体外实验中,白杨素通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路显著降低了OGD/R诱导的人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞上清液中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平;体内实验中观察到大鼠血清和脑组织中的上述炎性因子释放的抑制。由此可见,白杨素可通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路改善缺血再灌注损伤,可作为缺血性卒中的潜在治剂。

3.2.2 蒽醌类 芦荟大黄素是主要来源于蓼科植物掌叶大黄或药用大黄的干燥根和根茎的一类化合物,具有显著的抗炎活性^[64]。XIAN等^[65]通过探索体内体外实验发现,在基因方面,芦荟大黄素降低了TNF- α 、Caspase-3等促炎因子的表达,并增加

了超氧化物歧化酶(SOD)、Bcl-2等抗炎因子的表达;在蛋白方面,芦荟大黄素显著增加了PI3K、Akt及mTOR蛋白的表达,并降低NF- κ B蛋白的表达。随后,其实验进一步使用Akt抑制剂MK-2206 2HCL后,发现抑制Akt的表达可以阻断芦荟大黄素对OGD/R的神经保护作用。因此,上述结果表明,芦荟大黄素可通过激活PI3K/Akt信号通路预防和治疗缺血性脑卒中。

3.2.3 皂苷类 人参皂苷R_{g1}是从中药人参中提取出来的生物活性多样的有效成分,可以通过诱导血管新生促进神经保护作用,也可以通过抑制细胞毒性减少氧化应激,进而抑制细胞凋亡^[66]。CHEN等^[67]通过建立OGD模型发现,人参皂苷R_{g1}显著增加了OGD后内皮细胞的增殖、迁移和血管生成,并上调了PI3K/Akt的表达,这表明人参皂苷可以通过PI3K/Akt信号通路促进缺血性卒中后脑血管的生成。

三七总皂苷是从中药三七中提取的一类化合物,含有20多种皂苷活性物质。具有活血化瘀、通脉活络的功效。研究发现,三七总皂苷一方面可以通过维持线粒体稳态抑制炎症反应,保护血脑屏障;另一方面,可通过PI3K/Akt相关蛋白发挥抑制细胞凋亡等抗缺血性脑损伤的作用^[68]。一项药理学研究指出^[69],三七总皂苷可增加Akt磷酸化和Nrf2的活性及抗氧化酶血红素氧合酶-1(HO-1)的表达,抑制细胞中ROS的产生,并抑制由OGD/R触发的紧密连接蛋白的降解,这些作用都可被PI3K抑制剂LY194002所逆转。因此,三七总皂苷可通过PI3K/Akt信号通路激活Nrf2抗氧化信号,并在体内防止OGD/R诱导的脑脊髓屏障破坏。

黄芪总皂苷是从中药黄芪的根部提取出的包括黄芪皂苷I~VIII在内的40多种皂苷类成分的化合物,一项网络药理学和动物实验研究表明,黄芪总皂苷可通过促进体内和体外神经干细胞(NSCs)的增殖,改善MCAO小鼠的神经和运动功能,随后通过建立药物、基因和生物通路之间的初级网络发现,PI3K/Akt在上述3个方面起关键作用^[70]。因此,黄芪总皂苷可能通过靶向Akt促进NSCs的增殖,从而在缺血性脑卒中的病程中发挥保护作用。

黄芪甲苷是从中药黄芪中提取的主要生物活性化合物。有研究表明,黄芪甲苷具有保护神经元免于凋亡和自噬的作用^[71-72]。SUN等^[73]在一项小鼠实验研究中发现,黄芪甲苷下调了皮层缺血时升高的白细胞介素-17(IL-17)和Caspase-3的表达,上

调了 p-PI3K 和 p-Akt 的表达。以上结果说明,黄芪甲苷可能是通过上调 PI3K/Akt 通路,实现促进神经干细胞增殖和缺血性卒中后的神经发生的。

3.2.4 萜类 梓醇是一种从地黄中提纯的重要环烯醚萜苷化合物,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡的作用^[74]。ZHU 等^[75]通过一项细胞实验表明,微小核糖核酸-124(miRNA-124)拮抗剂和梓醇对促进神经元存活和轴突生长方面具有协同作用。一方面,miRNA-124 拮抗剂抑制 miRNA-124 的表达,从而激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,另一方面,梓醇可下调 miRNA-124 表达并激活此通路。因此,同时使用 miRNA-124 拮抗剂和梓醇治疗可以逆转 miRNA-124 激动剂对神经元存活和轴突生长的抑制作用。

3.2.5 生物碱类 小檗碱是从传统中药黄连中分离出来的一种生物碱类化合物,具有抗血小板、抗炎的药理作用。YANG 等^[76]在探索小檗碱对 MCAO 大鼠的抗凋亡反应和神经保护作用时,发现小檗碱可以减少纹状体细胞凋亡,并通过调节 BDNF/TrkB/PI3K/Akt 信号通路发挥神经保护作用。

麻黄碱是麻黄科的一种,一般存在于麻黄植物的根茎处,具有抗炎、抗氧化的作用^[77]。HUANG 等^[78]通过腹腔注射麻黄碱探究其对于 MCAO 大鼠的影响时发现,麻黄碱通过增强 PI3K/Akt 信号通路的表达,增加了 Bcl-2 在 MCAO 大鼠脑组织中的表达,抑制了 Bax 和 Caspase-3 的表达,从而抑制了海马神经元的凋亡,减轻了神经功能的缺损。

益母草总碱源自益母草的新鲜或干燥地上的成分,在《神农本草经》中被描述为优质药材,具有活血化瘀、消炎镇痛的作用^[79]。LI 等^[80]通过蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠脑组织中蛋白的含量发现,脑缺血再灌注后,磷酸化的 PI3K 和 Akt 蛋白的表达明显下调,而益母草总碱预处理可以显著上调两者的表达,从而保护脑神经。

3.2.6 酚类 白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物,在葡萄中含量最高,具有抗氧化、抗炎的作用^[81]。研究表明,白藜芦醇通过调节 PI3K/Akt 信号通路,抑制炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 和环氧合酶 2(COX2)mRNA 水平的上调,发挥抗炎作用和神经保护特性,从而减轻脑动脉闭塞所致的缺血性脑损伤^[82]。

3.2.7 苯乙醇类 红景天苷是中药材红景天的提取物。研究指出,红景天苷具有调节多种细胞内途

径,减轻炎症的作用^[83]。黄嘉慧等^[84]通过建立大鼠永久性大脑中动脉闭塞(pMCAO)模型,观察红景天苷对神经的保护作用,发现红景天苷可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路来抑制 NF- κ B p50 的表达可以减轻炎症反应,起到神经保护作用。

3.3 中药提取物作用于 PI3K/Akt 信号通路 葛根提取物是从豆科植物葛根中提取的多种化学成分,具有抗炎、抗氧化、调节免疫反应等多重作用^[85]。ZHENG 等^[86]在一项实验研究中发现,葛根提取物黄豆苷元处理降低了 cleaved Caspase-3 水平,增强了 Akt 和 mTOR 的磷酸化和 BDNF 的表达,减少了细胞凋亡和自噬。因此,葛根提取物可以通过激活 PI3K/Akt/mTOR/BDNF 信号通路,保护大鼠免受缺血性损伤。

藏萝卜提取物是从藏萝卜中提出的多种化学成分,具有清热、解毒、抗缺氧等多种药性。HUA 等^[87]通过建立小鼠 MCAO 模型发现,藏萝卜提取物可以抑制乳酸脱氢酶(LDH)和 ROS 的释放,恢复 OGD/R 诱导的线粒体表达,逆转 OGD/R 诱导的 PI3K、Akt、mTOR 磷酸化水平降低,并且这种效应可被 LY294002 所阻断。上述结果说明,藏萝卜提取物可能通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥神经保护作用。

中药调控 PI3K/Akt 在缺血性脑卒中中的作用机制详见图 1。中药复方及有效成分的作用于 PI3K/Akt 信号通路治疗脑卒中的机制见表 1 和表 2。

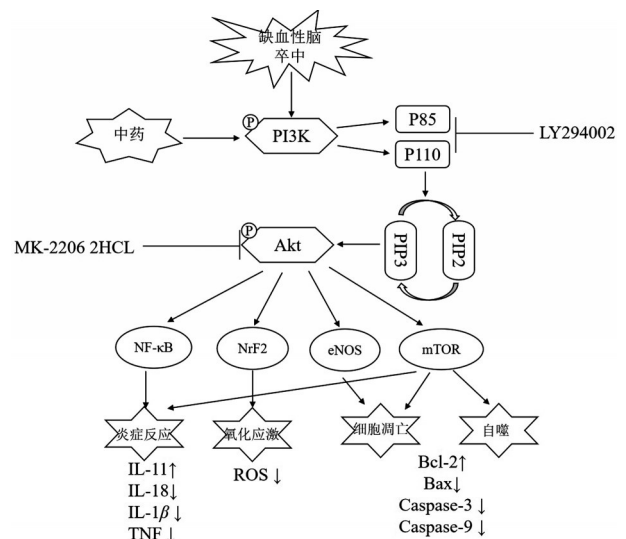


图 1 中药调控 PI3K/Akt 信号通路在缺血性脑卒中中的作用机制
Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine regulating PI3K/Akt pathway in ischemic stroke

表 1 中药复方作用于 PI3K/Akt 信号通路治疗缺血性脑卒中的机制

Table 1 Chinese medicine compound acting on mechanism of ischemic stroke in PI3K/Akt pathway

中药复方	组成	研究模型	PI3K/Akt 的调控	干预缺血性脑卒中机制
补阳还五汤	黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制细胞凋亡、氧化应激
桃红四物汤	当归、熟地黄、川芎、白芍、桃仁、红花	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制氧化应激
瓜蒌桂枝颗粒	瓜蒌根、桂枝、白芍、甘草、生姜、大枣	SD 大鼠, 大鼠原代神经元	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制细胞凋亡
保元胶囊	冬虫夏草、黄芪、人参	C57BL/6 小鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制氧化应激
逍遥散	甘草、当归、茯苓、白芍、白芍药、白术、柴胡	PC12 细胞	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制细胞凋亡和氧化应激
通心络	人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香、酸枣仁、冰片	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制细胞凋亡
丹红注射液	丹参、红花	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制细胞凋亡
醒脑静注射液	麝香、郁金、冰片、栀子	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制细胞凋亡

表 2 中药有效成分作用于 PI3K/Akt 信号通路治疗缺血性脑卒中的机制

Table 2 Mechanism of effective ingredient of traditional Chinese medicine acts on PI3K/Akt signaling pathway to treat ischemic stroke

中药有效成分	分类	研究模型	PI3K/Akt 的调控	干预缺血性脑卒中机制
黄芩苷	酮类	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症反应和氧化应激
白杨素	酮类	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症反应
芦荟大黄素	蒽醌类	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症反应和细胞凋亡
人参皂苷 Rg ₁	皂苷类	C57BL/6 小鼠	上调 PI3K、p-Akt	促进内皮细胞增殖、血管生成
三七总皂苷	皂苷类	小鼠脑内皮细胞 (bEnd.3 细胞)	上调 p-Akt	抑制氧化应激
黄芪总皂苷	皂苷类	C57BL/6 小鼠	上调 p-Akt	抑制炎症和细胞凋亡
黄芪甲苷	皂苷类	C57BL/6 小鼠	上调 p-Akt	抑制细胞凋亡
梓醇	萜类	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	增加细胞存活和轴突生长
小檗碱	生物碱类	SD 大鼠	上调 p-Akt	抑制纹状体细胞凋亡
麻黄碱	生物碱类	SD 大鼠	上调 p-Akt	抑制氧化应激和炎症反应
益母草总碱	生物碱类	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制细胞凋亡
白藜芦醇	酚类	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症反应
红景天苷	苯乙醇类	SD 大鼠	上调 p-Akt	抑制炎症反应

4 总结与展望

缺血性脑卒中病理机制复杂,涉及多种分子信号转导通路的相互作用。PI3K/Akt 信号通路是缺血性脑卒中发病机制中的重要通路,在抗神经细胞凋亡、氧化应激、炎症反应以及自噬中发挥重要作用。而中药复方及其有效成分和提取物可通过靶向 PI3K/Akt 信号通路改善和治疗缺血性脑卒中,其相关研究取得了一定的进展。据此,本文较系统地阐述了中药干预与 PI3K/Akt 信号通路及缺血性脑卒中发病机制之间的关系,便于从整体上认识缺血性脑卒中的病理过程,为中药治疗缺血性脑卒中提供理论依据。本研究发现,中药复方及其多种有效成分和提取物可以通过调控 PI3K/Akt 信号通路的表达,抑制导致脑损伤的多种病理因素,从而起到神经保护作用。

综上所述,PI3K/Akt 信号通路可能是缺血性脑卒中靶向治疗的有效干预手段。从目前的国内外研究现状来看,中药干预调控 PI3K/Akt 信号通路改善和治疗缺血性脑卒中已取得了可喜的研究成果,然而,目前的研究尚有不足,第一,目前关于缺血性卒中 PI3K/Akt 信号通路的研究略显单薄,有些研究未进行通路的抑制或激活,后续可以应用 PI3K/Akt 信号通路的抑制剂或激活剂来正反向验证;第二,实验类型多为动物实验,研究方法较为单一,临床实验较少,后续可以将动物实验与临床观察相结合,建立独特的与缺血性脑卒中相关的中医理论动物模型数据库,并依此来提出新靶点、新思路;另外,这一通路治疗缺血性脑卒中的作用靶点仅以经典靶点蛋白作支撑,无法整体判断 PI3K/Akt 在缺血性脑卒中病程中的参与程度,尚有待完善。总之,

依据 PI3K/Akt 信号通路在缺血性脑卒中病理生理进程中的推动作用,提示 PI3K/Akt 信号通路可能作为缺血性脑卒中靶向药物治疗的一种有效途径,延缓及阻碍缺血性脑卒中的发生发展,由于中药存在多靶点治疗效应,故从分子生物学角度分别探究中药复方、有效成分、提取物在 PI3K/Akt 信号通路中的具体作用机制,可能为缺血性脑卒中的改善和治疗提供新的药物开发策略,这一机制有待进一步研究和探索。

[参考文献]

- [1] PAUL S, CANDELARIO-JALIL E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies [J]. *Exp Neurol*, 2021, 335: 113518.
- [2] FARINA M, VIEIRA L E, BUTTARI B, et al. The Nrf2 pathway in ischemic stroke: A review [J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 5001.
- [3] ORELLANA-URZÚA S, ROJAS I, LÍBANO L, et al. Pathophysiology of ischemic stroke: Role of oxidative stress [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(34): 4246-4260.
- [4] MO Y, SUN Y Y, LIU K Y. Autophagy and inflammation in ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8): 1388-1396.
- [5] RADAK D, KATSIKI N, RESANOVIC I, et al. Apoptosis and acute brain ischemia in ischemic stroke [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(2): 115-122.
- [6] JIANG X, ANDJELKOVIC A V, ZHU L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 163/164: 144-171.
- [7] STOLL G, NIESWANDT B. Thrombo-inflammation in acute ischaemic stroke - implications for treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(8): 473-481.
- [8] HERPICH F, RINCON F. Management of acute ischemic stroke [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(11): 1654-1663.
- [9] SAMAKOVA A, GAZOVA A, SABOVA N, et al. The PI3k/Akt pathway is associated with angiogenesis, oxidative stress and survival of mesenchymal stem cells in pathophysiologic condition in ischemia [J]. *Physiol Res*, 2019, 68(Suppl 2): S131-S138.
- [10] HE J, LIU J, HUANG Y, et al. OM-MSCs alleviate the golgi apparatus stress response following cerebral ischemia/reperfusion injury via the PEDF-PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi: 10.1155/2021/4805040.
- [11] TU X K, ZHANG H B, SHI S S, et al. 5-LOX inhibitor zileuton reduces inflammatory reaction and ischemic brain damage through the activation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(10): 2779-2787.
- [12] LV H, LI J, CHE Y Q. CXCL8 gene silencing promotes neuroglial cells activation while inhibiting neuroinflammation through the PI3K/Akt/NF- κ B-signaling pathway in mice with ischemic stroke [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7341-7355.
- [13] LIU Q, JIN Z, XU Z, et al. Antioxidant effects of ginkgolides and bilobalide against cerebral ischemia injury by activating the Akt/Nrf2 pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2019, 24(2): 441-452.
- [14] 刘玥彤, 蒙兰青, 刘佩, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨中药治疗脑卒中作用机制的研究进展 [J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(6): 810-814.
- [15] 倪小佳, 陈耀龙, 蔡业峰. 中西医结合脑卒中循证实践指南(2019) [J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(8): 901-912.
- [16] ZHANG M, ZHANG X. The role of PI3K/Akt/FoxO signaling in psoriasis [J]. *Arch Dermatol Res*, 2019, 311(2): 83-91.
- [17] SZYMONOWICZ K, OECK S, MALEWICZ N M, et al. New insights into protein kinase B/Akt signaling: Role of localized Akt activation and compartment-specific target proteins for the cellular radiation response [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(3): 78.
- [18] REVATHIDEVI S, MUNIRAJAN A K. Akt in cancer: Mediator and more [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 80-91.
- [19] LINTON M F, MOSLEHI J J, BABAEV V R. Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2703.
- [20] LIU R, SONG P, GU X, et al. Comprehensive landscape of immune infiltration and aberrant pathway activation in ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 766724.
- [21] BONAVENTURA A, LIBERALE L, VECCHIÉ A, et al. Update on inflammatory biomarkers and treatments in ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 1967.
- [22] YANG C, HAWKINS K E, DORÉ S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2): C135-C153.
- [23] ZHANG B, ZHANG H X, SHI S T, et al. Interleukin-11 treatment protected against cerebral ischemia/

- reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115:108816.
- [24] HOWELL J A, BIDWELL G L. Targeting the NF- κ B pathway for therapy of ischemic stroke[J]. *Ther Deliv*, 2020, 11(2):113-123.
- [25] DAI M, CHEN B, WANG X, et al. Icariin enhance mild hypothermia-induced neuroprotection via inhibiting the activation of NF- κ B in experimental ischemic stroke [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(7):1779-1790.
- [26] RAN Y, SU W, GAO F, et al. Curcumin ameliorates white matter injury after ischemic stroke by inhibiting microglia/macrophage pyroptosis through NF- κ B suppression and NLRP3 inflammasome inhibition [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:1552127.
- [27] WEI T, WANG Y, XU W, et al. KCa3.1 deficiency attenuates neuroinflammation by regulating an astrocyte phenotype switch involving the PI3K/Akt/GSK3 β pathway [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 132:104588.
- [28] SU X T, WANG L, MA S M, et al. Mechanisms of acupuncture in the regulation of oxidative stress in treating ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:7875396.
- [29] RODRIGO R, FERNÁNDEZ-GAJARDO R, GUTIÉRREZ R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: Novel therapeutic opportunities [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12(5):698-714.
- [30] ZENG J, ZHENG S, CHEN Y, et al. Puerarin attenuates intracerebral hemorrhage-induced early brain injury possibly by PI3K/Akt signal activation-mediated suppression of NF- κ B pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(16):7809-7824.
- [31] 张艾嘉,王爽,王萍,等.缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J].*中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(5):227-240.
- [32] CHEN S, PENG J, SHERCHAN P, et al. TREM2 activation attenuates neuroinflammation and neuronal apoptosis via PI3K/Akt pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):168.
- [33] WANG M M, ZHANG M, FENG Y S, et al. Electroacupuncture inhibits neuronal autophagy and apoptosis via the PI3K/Akt pathway following ischemic stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:134.
- [34] WANG M, LEE H, ELKIN K, et al. Detrimental and beneficial effect of autophagy and a potential therapeutic target after ischemic stroke [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:8372647.
- [35] NABAVI S F, SUREDA A, SANCHES-SILVA A, et al. Novel therapeutic strategies for stroke: The role of autophagy [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56(3):182-199.
- [36] WANG J Y, XIA Q, CHU K T, et al. Severe global cerebral ischemia-induced programmed necrosis of hippocampal CA1 neurons in rat is prevented by 3-methyladenine: A widely used inhibitor of autophagy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(4):314-322.
- [37] HENNESSY B T, SMITH D L, RAM P T, et al. Exploiting the PI3K/Akt pathway for cancer drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(12):988-1004.
- [38] YANG B, LI Y, MA Y, et al. Selenium attenuates ischemia/reperfusion injury-induced damage to the blood-brain barrier in hyperglycemia through PI3K/Akt/mTOR pathway-mediated autophagy inhibition [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(3):178.
- [39] 孙培养,李佩芳,王涛,等.“通督调神”针刺对脑卒中后抑郁大鼠海马PI3K/Akt/mTOR通路及自噬相关蛋白的影响[J].*中国针灸*, 2020, 40(11):1205-1210.
- [40] 沈晓明,黄艳丽,谢雁鸣,等.PI3K自噬信号通路对缺血性脑卒中复发影响的巢式病例对照研究[J].*中华中医药杂志*, 2021, 36(6):3713-3716.
- [41] GÜLKE E, GELDERBLOM M, MAGNUS T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, doi: 10.1177/1756286418774254.
- [42] LI H Q, XIA S N, XU S Y, et al. γ -glutamylcysteine alleviates ischemic stroke-induced neuronal apoptosis by inhibiting ROS-mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi: 10.1155/2021/2961079.
- [43] 周海倩,黎晓,黄志华.自噬在缺血性脑卒中的作用及分子机制研究进展[J].*赣南医学院学报*, 2018, 38(2):117-122.
- [44] MAITI P, PERUZZARO S, KOLLI N, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-10 induces autophagy response and promotes neuroprotection in a rat model of TBI [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8):5211-5224.
- [45] FU C, ZHANG X, LU Y, et al. Geniposide inhibits NLRP3 inflammasome activation via autophagy in BV-2 microglial cells exposed to oxygen-glucose deprivation/reoxygenation [J]. *Int Immunopharmacol*,

- 2020, 84: 106547.
- [46] YUAN J, LI L, YANG Q, et al. Targeted treatment of ischemic stroke by bioactive nanoparticle-derived reactive oxygen species responsive and inflammation-resolving nanotherapies[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(10): 16076-16094.
- [47] 张皓翔, 王志恒, 张梦培, 等. 基于数据挖掘的中成药治疗缺血性脑卒中恢复期的临床用药研究[J]. *世界中医药*, 2021, 16(9): 1438-1442, 1449.
- [48] CHEN X, CHEN H, HE Y, et al. Proteomics-guided study on Buyang Huanwu decoction for its neuroprotective and neurogenic mechanisms for transient ischemic stroke: Involvements of EGFR/PI3K/Akt/Bad/14-3-3 and Jak2/Stat3/Cyclin D₁ signaling cascades[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(10): 4305-4321.
- [49] LI L, YANG N, NIN L, et al. Chinese herbal medicine formula Tao Hong Si Wu decoction protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via PI3K/Akt and the Nrf2 signaling pathway[J]. *J Nat Med*, 2015, 69(1): 76-85.
- [50] CHEN X, LI H, HUANG M, et al. Effect of Gua Lou Gui Zhi decoction on focal cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating the expression of excitatory amino acids and their receptors [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1): 248-254.
- [51] ZHANG Y, ZHANG S, LI H, et al. Ameliorative effects of Gualou Guizhi decoction on inflammation in focal cerebral ischemic-reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 988-994.
- [52] ZHANG Y, WANG H, LI H, et al. Gualou Guizhi granule protects against OGD/R-induced injury by inhibiting cell pyroptosis via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, doi: 10. 1155/2021/6613572.
- [53] 邓铭, 王丽, 马文政. 保元胶囊对早期糖尿病肾病患者肾功能及血清胱抑素C水平的影响[J]. *海峡药学*, 2020, 32(9): 147-148.
- [54] DU Q, DENG R, LI W, et al. Baoyuan capsule promotes neurogenesis and neurological functional recovery through improving mitochondrial function and modulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153795.
- [55] XU Y, CHEN W, CHEN Z, et al. Mechanism of action of Xiaoyao San in treatment of ischemic stroke is related to anti-apoptosis and activation of PI3K/Akt pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 753-767.
- [56] YU Z H, CAI M, XIANG J, et al. PI3K/Akt pathway contributes to neuroprotective effect of Tongxinluo against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 181: 8-19.
- [57] FENG C, WAN H, ZHANG Y, et al. Neuroprotective effect of Danhong injection on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by activation of the PI3K-Akt pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 298.
- [58] 郭飞, 黄云慧, 黄宇靖, 等. 醒脑静注射液联合阿替普酶治疗缺血性脑卒中疗效和安全性的系统评价[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(2): 206-211.
- [59] ZHANG Y M, QU X Y, ZHAI J H, et al. Xingnaojing injection protects against cerebral ischemia reperfusion injury via PI3K/Akt-mediated eNOS phosphorylation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, doi: 10. 1155/2018/2361046.
- [60] 张艳, 张彩丽, 刘燕, 等. 黄芩苷通过NF- κ B信号对气道上皮黏液调节因子MUC5AC和CFTR表达的影响[J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(5): 441-447.
- [61] LI C, SUI C, WANG W, et al. Baicalin attenuates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by modulating the BDNF-TrkB/PI3K/Akt and MAPK/Erk1/2 signaling axes in neuron-astrocyte cocultures[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 599543.
- [62] 王叶叶, 江羽, 梁晨, 等. 白杨素对脑缺血-再灌注损伤的神经保护机制研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(4): 580-586.
- [63] LI T F, MA J, HAN X W, et al. Chrysin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Neurochem Int*, 2019, 129: 104496.
- [64] 郭静, 尚海, 马丽炎, 等. 芦荟大黄素衍生物AE-YJ通过PI3K-Akt/NF- κ B和MAPK/NF- κ B途径抑制LPS诱导RAW264.7细胞炎症介质的释放[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(12): 1700-1708.
- [65] XIAN M, CAI J, ZHENG K, et al. Aloe-emodin prevents nerve injury and neuroinflammation caused by ischemic stroke via the PI3K/Akt/mTOR and NF- κ B pathway[J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 8056-8067.
- [66] 沈俊逸, 王东轶, 蔡辉, 等. 人参皂苷Rg₁纳米颗粒对缺血性脑卒中后血管新生的干预作用[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(9): 902-905.
- [67] CHEN J, ZHANG X, LIU X, et al. Ginsenoside Rg₁ promotes cerebral angiogenesis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in ischemic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 172418.
- [68] WANG C, CHEN H, MA S T, et al. A network pharmacology approach for exploring the mechanisms

- of *Panax notoginseng* saponins in ischaemic stroke[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5582782.
- [69] HU S, WU Y, ZHAO B, et al. *Panax notoginseng* saponins protect cerebral microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced barrier dysfunction via activation of PI3K/Akt/Nrf2 antioxidant signaling pathway [J]. Molecules, 2018, 23(11): 2781.
- [70] WANG Y, LIU X, HU T, et al. *Astragalus* saponins improves stroke by promoting the proliferation of neural stem cells through phosphorylation of Akt[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 277: 114224.
- [71] ZHANG Y, ZHANG Y, JIN X F, et al. The role of astragaloside IV against cerebral ischemia/reperfusion injury: Suppression of apoptosis via promotion of p62-LC3-autophagy[J]. Molecules, 2019, 24(9): 1838.
- [72] LI Y, YANG Y, ZHAO Y, et al. Astragaloside IV reduces neuronal apoptosis and parthanatos in ischemic injury by preserving mitochondrial hexokinase- II [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 131: 251-263.
- [73] SUN L, HAN R, GUO F, et al. Antagonistic effects of IL-17 and astragaloside IV on cortical neurogenesis and cognitive behavior after stroke in adult mice through Akt/GSK-3 β pathway [J]. Cell Death Discov, 2020, 6: 74.
- [74] 张小清, 许文华, 肖鑫, 等. 葛根芩连汤促进糖尿病大鼠棕色脂肪分化改善糖脂紊乱的分子机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4462-4470.
- [75] ZHU H, WANG J, SHAO Y, et al. Catalpol may improve axonal growth via regulating miR-124 regulated PI3K/Akt/mTOR pathway in neurons after ischemia[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(14): 306.
- [76] YANG J, YAN H, LI S, et al. Berberine ameliorates MCAO induced cerebral ischemia/reperfusion injury via activation of the BDNF-TrkB-PI3K/Akt signaling pathway[J]. Neurochem Res, 2018, 43(3): 702-710.
- [77] 杨玲, 刘杰, 李江平, 等. 麻黄碱介导 TSLP/OX40L 通路调节变应性鼻炎大鼠 Th2 型免疫反应的作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 319-323.
- [78] HUANG L, ZHAO B, LI Q, et al. Ephedrine alleviates middle cerebral artery occlusion-induced neurological deficits and hippocampal neuronal damage in rats by activating PI3K/Akt signaling pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4136-4149.
- [79] 周飞, 周勤梅, 蒲忠慧, 等. 益母草总生物碱的提取工艺及抗氧化活性研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2348-2352.
- [80] LI Y, XIANG L, WANG C, et al. Protection against acute cerebral ischemia/reperfusion injury by Leonuri Herba Total Alkali via modulation of BDNF-TrkB-PI3K/Akt signaling pathway in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 111021.
- [81] 钟袁源, 邵哲, 喻治达. 葡萄提取物白藜芦醇的生物医学功能研究[J]. 分子植物育种, 2022, 20(2): 677-682.
- [82] LEI J, CHEN Q. Resveratrol attenuates brain damage in permanent focal cerebral ischemia via activation of PI3K/Akt signaling pathway in rats [J]. Neurol Res, 2018, 40(12): 1014-1020.
- [83] WEI Y, HONG H, ZHANG X, et al. Salidroside inhibits inflammation through PI3K/Akt/HIF signaling after focal cerebral ischemia in rats [J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1297-1309.
- [84] 黄嘉慧, 赵春蕊, 聂婧雯, 等. 红景天苷调控 PI3K/Akt 信号通路对永久性脑缺血大鼠的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(5): 698-703.
- [85] 顾恪波, 何立丽, 张丽娜, 等. 葛根提取物抗白血病实验研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1618-1620.
- [86] ZHENG M, ZHOU M, CHEN M, et al. Neuroprotective effect of daidzein extracted from pueraria lobate radix in a stroke model via the Akt/mTOR/BDNF channel [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 772485.
- [87] HUA H, ZHANG W, LI J, et al. Neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion by dietary phytochemical extracts from Tibetan turnip (*Brassica rapa L.*) [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113410.

[责任编辑 周冰冰]