DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.01.014

中药靶向 PI3K/Akt 信号通路治疗阿尔茨海默病的研究进展

李佳欣,王少锋,郝彦伟,段学庆,李莉,李斌
(成都中医药大学附属医院,四川 成都 610072)

摘要:阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是痴呆中最常见的一种类型,以记忆障碍和认知功能下降为主要特点。大脑内细胞信号转导通路的有序运转,维持着神经细胞的生理功能活动。磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase /protein kinase B,PI3K/Akt)信号通路是细胞增殖、分化、生长、凋亡的经典通路,可调控下游效应分子参与 AD 的发生发展,在异常蛋白聚集、脑内胰岛素抵抗、神经炎症、氧化应激、细胞凋亡、细胞自噬等多方面发挥重要作用。基于国内外的研究现状,梳理总结了近年来中药通过靶向 PI3K/Akt 信号通路治疗 AD 的研究进展,以期为 AD 药物治疗开拓新的思路,也为后续更深入的机制研究提供参考依据。

关键词:PI3K/Akt 信号通路;阿尔茨海默病;中药;研究进展
中图分类号:R277.749.16 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)01-0072-05

Research Progress on Treatment of Alzheimer's Disease with Traditional Chinese Medicine Targeting PI3K/Akt Signaling Pathway

LI Jiaxin,WANG Shaofeng,HAO Yanwei,DUAN Xueqing,LI Li,LI Bin
(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine,Chengdu 610072,Sichuan,China)

Abstract:Alzheimer's disease is the most common type of dementia,characterized by cognitive decline and memory dysfunction. The orderly operation of cellular signal transduction pathways in the brain maintains the physiological function and activity of nerve cells. The phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B(PI3K/Akt) signaling pathway is a classical pathway for cell proliferation,differentiation,growth and apoptosis,which can regulate downstream effector molecules involved in the occurrence and development of Alzheimer's disease. It plays an important role in various aspects such as abnormal protein aggregation,insulin resistance in the brain,neuroinflammation,oxidative stress,apoptosis and atophagy. Based on the current research status at home and abroad,the article reviewed and summarized the recent progress in traditional Chinese medicine treating Alzheimer's disease by regulating the PI3K/Akt signaling pathway in recent years in order to provide new ideas for Alzheimer's disease drug treatment and provide reference for further in-depth mechanism research.

Keywords:PI3K/Akt signaling pathway;Alzheimer's disease;traditional Chinese medicine;research progress

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种与年龄相关的神经退行性疾病,以记忆减退及其他认知功能渐进性下降为主要临床表现。据 2021 年《中国阿尔茨海默病报告》表明,中国现存 AD 患者将近 1000 万,给家庭和社会带来了沉重负担,世界卫生组织已将其列为全球公共卫生优先事项[1]。AD 发病机制复杂,其核心机制以 β 淀粉样蛋白(β-amyloid,Aβ)级联假说和 Tau 蛋白病理学说为主,此外与神经炎症假说、氧化应激假说、胆碱能假说、神经血管学说、基因突变等紧密相关[2]。尽管大量学者围绕 AD 发病机制不断探索和研发治疗方案,但迄今为止,仅有乙胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基 D-天冬氨酸受体拮抗剂两类药物被广泛应用于临床,且只能以控制症状为主,无法改变 AD 的病程发展[3]。因此,寻找有效可靠的 AD 治疗药物仍是亟待解决的难题。

基金项目:国家自然科学基金项目(82474455,82174345,82074303);四川省科技计划项目(2021YJ0435);四川省干部保健科研项目(川干研 2022-504)
作者简介:李佳欣(1995-),女,四川广元人,医师,博士,研究方向:中医药防治老年病的基础与临床。
通讯作者:李斌(1987-),男,山西高平人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治老年病的基础与临床。E-mail:libin@cdutcm.edu.cn。

中药及其活性成分具有靶点广泛、途径众多、系统调节的治疗作用,成为 AD 的潜力治疗药物[4]。机体维持正常生理活动不仅仅依靠物质和能量代谢,还需依赖于细胞间的通讯和信号调节[5]。研究发现磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase /protein kinase B,PI3K/Akt)信号通路广泛参与 AD 细胞内信号转导,通过调控其下游效应分子活性,影响 AD 病理环节与病情进展[6]。近年来,运用中药调控 PI3K/Akt 信号通路在治疗 AD 方面得到诸多研究者的积极探索,因此本文系统总结了中药靶向 PI3K/Akt 信号通路治疗 AD 的研究进展,期冀对进一步研究和相关中药的开发提供一定依据和参考。

1 PI3K/Akt 信号通路概述

PI3K 是一种重要的细胞内信号转导激酶,几乎表达于所有哺乳动物。根据其结构、调节模式、底物特异性可以被分为 PI3KⅠ、PI3KⅡ、PI3KⅢ 3 类。Ⅰ类 PI3K 研究最为广泛,由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成,可由细胞表面受体直接激活。基础条件下,p85 与 p110 结合的酶活性被抑制,当细胞受到受体酪氨酸激酶、G 蛋白偶联受体和生长因子等信号刺激时抑制解除,催化磷脂酰肌醇二磷酸向磷脂酰肌醇三磷酸[phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate,PIP3]转化,PIP3 作为第二信使将效应子募集到特定的质膜或内膜位置,启动对下游

信号的调控[7]。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt 是 PI3K 下游的主要信号靶点,是 PI3K/Akt 信号传导途径的核心环节[8]。PI3K 激活后,Akt 的 PH 结构区与第二信使 PIP3 结合,促使 Akt 由细胞内迁移至细胞膜,发生构象改变和双磷酸化,最终导致 Akt 完全激活。活化的 Akt 通过磷酸化作用,可调控下游多个靶蛋白,如糖原合酶激酶 3(glycogen synthase kinase 3,GSK-3)、促凋亡分子 Bcl-2/Bcl-XL 相关的死亡启动因子(Bcl-2/Bcl-XL associated death promoter,Bad)、半胱天冬酶 9(cysteinyl aspartate specific proteinase 9,Caspase-9)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)、核转录因子 κB(nuclear factor kappa beta,NF-κB)等,在调节细胞增殖、分化、凋亡、转录、迁移及葡萄糖代谢等过程中发挥关键效应[9]。研究表明,PI3K/Akt 信号通路参与多种神经退行性疾病的发生及进展,包括 AD、帕金森综合征、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病等,是发挥神经保护效应的关键调控靶点[10]。

2 中药靶向 PI3K/Akt 信号通路治疗 AD 的作用机制

AD 属于中医"呆病""健忘"等范畴,病机多为本虚标实,本虚以肾精亏虚和气血不足为要,标实以痰浊蒙窍和气滞血瘀为主,在临证用药中从补肾益精、益气健脾、化痰祛瘀角度入手,能使腑清神明,恢复认知功能[11]。中医药在治疗呆病、健忘等疾病方面积累了丰富的实践成果,归纳了一系列临床疗效确切的药物和方法。随着近年来对中医药防治 AD 机制的深入挖掘,研发具有确切疗效的中药制剂已成为当今的热点,也是未来 AD 药物研发的可靠来源[12]。研究发现 PI3K/Akt 通路调控多种细胞内信号分子和效应蛋白参与 AD 发生,而中药可通过干预 PI3K/Akt 通路在 AD 的不同致病因素与病理环节发挥多靶点调控作用。

2.1 减少异常蛋白聚集 异常蛋白质的积累是中枢神经退行性疾病的共有特征,Aβ 级联理论和 Tau 蛋白学说是 AD 最重要的两个病理假说,认为 Aβ 所致的老年斑(senile plaques,SPs)和 Tau 蛋白形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles,NFTs)产生的神经毒性推动 AD 的发展,诱发神经炎症、突触功能异常、线粒体功能障碍、神经元丢失等系列反应。研究发现 PI3K/Akt 途径作为脑内细胞信号转导的关键通路,可通过调控下游信号分子来减轻 Aβ 和 Tau 蛋白病理损伤。其中 GSK-3β 作为细胞代谢和信号传导过程的核心元件,其活性表达既参与淀粉样前体蛋白代谢促进 Aβ 生成,又催化 Tau 蛋白磷酸化形成 NFTs,而 PI3K/Akt 的激活能诱导 GSK-3β 向细胞膜转位,及 GSK-3β 氨基端的 Ser9 位点发生磷酸化,使之失活,减轻对病理蛋白的影响[13]。此外,胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme,IDE)作为 Aβ 降解酶之一,有研究证实 PI3K/Akt 信号途径参与 IDE 对胞外 Aβ 水平的调节及 Aβ 的降解过程[14]。

中药活性成分及复方可以通过减少异常蛋白聚集,减轻其病理损伤来改善 AD 症状。有研究以 AD 模型果蝇观察红景天苷抗 Aβ 的作用,结果表明红景天苷可减轻 Aβ 聚集及其造成的神经毒性,提高果蝇的寿命和运动活性,其机制与激活 PI3K/Akt 通路有关[15]。丹参酮ⅡA 能上调 p-PI3K、p-Akt 水平,活化的 Akt 使 Ser9 位点 GSK-3β 发生磷酸化,抑制 Tau 蛋白异常磷酸化形成,同时还能减轻氧化应激和细胞凋亡,发挥神经保护效应[16]。同样,隐丹参酮[17]、积雪草酸[18]、淫羊藿苷[19]、萝卜硫素[20]也能作用于 PI3K/Akt/GSK-3β 通路,抑制 Tau 蛋白结构纤维化减轻 AD 模型病理改变,发挥抗 AD 作用。清心开窍方通过促进 PI3K/Akt 通路激活,上调 IDE 表达,增加 Aβ 脑内降解与清除,缓解 APP/PS1 小鼠认知障碍[21]。远志散[22]和酸枣仁汤[23]皆可激活 PI3K/Akt/GSK-3β 信号通路,减少 Tau 蛋白聚集,修复 AD 神经元损伤。

2.2 改善脑内胰岛素抵抗 大脑是机体最活跃的能量代谢区域,能量代谢紊乱是 AD 发病的启动因素和关键环节,常常先于病理特征和临床症状出现[24]。AD 的大脑被描述为"胰岛素抵抗"(insulin resistance,IR)状态,认为异常的胰岛素信号转导是 AD 的早期危险因素之一。正常生理条件下,胰岛素或胰岛素样生长因子(insulin/insulin-like growth factor 1,IGF-1)与胰岛素受体(insulin receptor,InsR)结合后,引起 InsR 的自身磷酸化以及胰岛素受体底物(insulin receptor substrate,IRS)的酪氨酸残基磷酸化,随后激活 PI3K/Akt 信号通路,调控多种蛋白质表达水平,进而促进神经元生长、维持突触可塑性等[25]。而长期脑内 IR 将严重损伤 PI3K/Akt 信号级联反应,导致其下游靶点葡萄糖转运载体蛋白(glucose transporter,GLUT)、mTOR、GSK-3β 等表达紊乱,降低脑内葡萄糖转运功能,进而导致大脑能量代谢失衡,造成神经退化和认知障碍[26]。

中医药调控机体代谢具有系统、整体的优势,诸多中药活性成分及经典复方在调节 AD 脑内胰岛素抵抗发挥重要作用。有学者利用 micro-PET 技术发现姜黄素可改善脑内葡萄糖代谢,调节胰岛素信号通路相关蛋白,上调 IGF-1R、IRS-2、PI3K、p-PI3K、Akt 和 p-Akt 蛋白表达,下调 InsR 和 IRS-1,改善 AD 小鼠的空间学习和记忆能力[27]。荔枝核能改善 T2DM 大鼠脑内胰岛素抵抗,减少病理蛋白堆积,从其分离出的多酚类物质可调控 IRS-1/PI3K/Akt/GSK-3β 通路来减轻胰岛素抵抗诱发的神经损伤[28-29]。半夏泻心汤通过激活 APP/PS1 小鼠脑内 PI3K/Akt 通路,上调 GLUT1 和 GLUT3 蛋白表达,促进葡萄糖的摄取和转运,修复胰岛素信号异常,增强海马突触可塑性来改善认知功能[30]。肾气丸是补肾助阳的代表方,研究发现肾气丸改善 AD 大鼠学习和记忆障碍,减轻组织病理损伤和神经元凋亡,逆转胰岛素抵抗相关基因的表达,可能是通过激活 PI3K/Akt 通路发挥作用的[31]。

2.3 抑制神经炎症 越来越多证据表明,慢性且持续的神经炎症反应会导致神经元损伤与凋亡,加速 AD 的发展进程。小胶质细胞是驻留在中枢神经系统的免疫细胞,其过度激活是炎症反应发生的核心环节。Aβ 沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化所引起的免疫反应会持续激活小胶质细胞,进而释放大量炎症介质,如白细胞介素(interleukin,IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)等[32]。研究发现中枢炎症因子的信号转导依赖于 PI3K/Akt 途径,可通过调控该通路改善 AD 脑内炎症微环境。NF-κB 作为炎症介导的关键转录因子,当 Akt 发生磷酸化时,促使 NF-κB 抑制蛋白 α(inhibitory subunit alpha of NF-κB,IκB-α)磷酸化,与 NF-κB 解离,NF-κB 激活并进入细胞核,触发炎症级联反应,通过不同的途径诱导机体免疫和炎症的发生发展[33]。

中医药能够抑制 AD 脑内炎症信号激活,减轻神经炎症反应造成的神经元损伤。以脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导 BV2 细胞构建 AD 模型,发现石菖蒲多糖能够显著降低 TNF-α、IL-1β、IL-6、COX2、iNOS 等促炎介质的表达,并且下调 p-PI3K 和 p-Akt 水平,当使用 PI3K 抑制剂(LY294002)后显著增强其抗炎作用,表明石菖蒲多糖可能是通过抑制 PI3K/Akt 通路来发挥抗神经炎症作用[34]。藏红花色素 GJ-4 是栀子的活性成分,干预 APP/PS1 小鼠后可降低脑内 Aβ 和 Tau 水平,进一步机制研究表明是通过抑制 PI3K/Akt 通路,减轻小胶

质细胞异常活化,抑制炎症蛋白和炎症因子释放有关[35]。木香内酯通过抑制 Akt、p65 NF-κB、IκB 的磷酸化,使 NF-κB 转录活性降低,减少全身与脑内炎性物质释放,发挥保护神经元作用[36]。川陈皮素亦可通过抑制 PI3K/Akt 通路来控制小胶质细胞异常激活状态,减少 COX-2、iNOS、IL-1β、TNF-α 释放,抑制神经炎症反应[37]。双氢青蒿素是青蒿素的衍生物,研究发现其通过下调 p-PI3K、p-Akt 表达水平,抑制 PI3K/Akt 信号通路来减轻 LPS 诱导的神经损伤[38]。

2.4 减轻氧化应激 氧化应激是导致衰老和神经退行性疾病的常见诱因,是 AD 发病机制中的早期事件,与多种经典病理表现密切关联。AD 患者脑内,线粒体功能障碍产生过量的活性氧(reactive oxygen species,ROS),抗氧化防御屏障被削弱,诱发神经细胞氧化损伤,促使突触功能障碍和 AD 病理标志物形成,造成认知损伤。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)是调节抗氧化系统的关键转录因子,通过组织清除细胞自由基发挥保护效应。在细胞氧化应激反应下,Nrf2 与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1)解离后转移入核,激活下游靶基因转录,如红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1),从而发挥抗氧化的作用[39]。研究发现,过量的 ROS 堆积在脑内,会激活 PI3K/Akt 信号通路参与 Nrf2 的调控转录,而抑制 Akt 或其上游 PI3K 活化均可抑制 Nrf2 活性,影响着脑内抗氧化功能,推动 AD 进展与演变[40]。

氧化应激作为 AD 的早期病理环节,中药活性成分及复方可通过抗氧化作用来预防和治疗 AD 的发生。β-细辛醚能够减轻 Aβ 诱发的氧化应激损伤,减少 ROS 生成,上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)水平,减少丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量,维持 AD 氧化与抗氧化系统平衡稳定,其机制可能是通过激活 PI3K/Akt 通路来促进 Nrf2/HO-1 表达实现的[41]。经体内外实验验证,发现花青素可调节 PI3K/Akt/GSK-3β 途径,上调 Nrf2 和 HO-1 表达,增加氧化应激抗性,改善 AD 突触损伤和神经元凋亡情况[42]。以 H_2O_2 诱导 PC12 细胞建立 AD 模型,发现益智仁提取物可通过调控 PI3K/Akt 途径,增加抗氧化酶表达,减少 ROS 堆积,稳定线粒体膜通透性,而当使用 PI3K 抑制剂后其抗氧化作用明显减弱[43]。远志皂苷元可增加细胞活力,减少凋亡率,且 p-PI3K、p-Akt 水平升高,Nrf2、HO-1 表达上调,ROS 减少,Bcl-2/Bax 比值增大,表明远志皂苷元可能通过激活 PI3K/Akt 通路发挥抗氧化和抗细胞凋亡作用[44]。阿魏提取物亦可抑制氧化应激诱导的神经元凋亡,改善认知缺陷,发挥抗 AD 作用,与激活 PI3K/Akt/GSK3β/Nrf2/HO-1 通路有关[45]。补肾健脾开心方可上调 AD 模型大鼠脑内 PI3K 和 Akt 蛋白表达,减少 NOS 的含量,增加 SOD 的含量,改善脑组织的抗氧化能力,提高其学习与记忆水平[46]。

2.5 抑制细胞凋亡 广泛的神经元丢失是 AD 的重要组织病理改变。研究表明,抑制细胞凋亡,阻断细胞启动程序性死亡,可有效缓解 AD 早期神经元死亡[47]。细胞凋亡过程包含 B 细胞淋巴瘤-2(B lymphocyte tumor-2,Bcl-2)蛋白家族、胱天蛋白酶(Caspases)家族、细胞色素 C(cytochrome C,CytC)等关键调控分子,共同维持着有序的凋亡过程。PI3K/Akt 信号通路作为经典的抗凋亡通路,Akt 被激活后,可抑制 Bcl-2 蛋白家族中促凋亡因子 Bad 的活化,使得 Bad 与 Bcl-2 或 Bcl-XL 分离,释放大量抗凋亡蛋白,抑制神经元的过早凋亡;此外,活化的 Akt 还可抑制 Caspase-9 的活性,阻止 Caspase-3 的激活,阻断线粒体介导的凋亡途径启动,保护神经元[48]。

中药及活性成分针对 AD 神经元过度丢失的病理情况能有效发挥抗神经细胞凋亡作用。黄精多糖能够显著减轻 Aβ 毒性作用,升高 Bcl-2/Bax 比值,抑制 Caspase-3 活化,抑制线粒体功能障碍造成的细胞凋亡;此外,还能提高 p-Akt 蛋白水平,而将 PI3K 抑制剂与其共处理则消除了这些有益作用,表明黄精多糖对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞凋亡的保护作用与 PI3K/Akt 信号通路激活有关[49]。异连翘酯苷能上调 PI3K、Akt 的磷酸化水平,提高抗凋亡蛋白水平,降低促凋亡蛋白表达,缓解线粒体功能障碍,发挥神经保护作用[50]。芍药苷增加 p-Akt 蛋白的表达水平,上调 Bcl-2 表达、下调 Bax 表达、抑制 Caspase-3 活性,能激活 PI3K/Akt 通路促进细胞存活来对抗 Aβ 毒性[51]。研究证实使用 PI3K 抑制剂可消除人参皂苷 Rg2 对 P12 细胞的保护作用,表明人参皂苷 Rg2 可以通过调控 PI3K/Akt 途径,增强 Akt 磷酸化水平,提高 Bcl-2/Bax 比值,抑制 Caspase-3 活化,实现其抗神经元凋亡作用[52-53]。益智治呆方可以激活 P13K/Akt/GSK-3β 通路,上调 Bcl-2 表达,下调 Bax 表达,最终抑制神经细胞凋亡的发生[54]。

2.6 调节细胞自噬 自噬作为一种清除受损神经元和异常蛋白聚集体的溶酶体内降解途径,在维持细胞稳态、能量平衡和细胞防御方面发挥保护作用。自噬在 AD 发展中具有两面性,自噬不足或过度都会影响 AD。启动自噬可清除异常沉积的错误折叠蛋白,减轻其毒性损伤,修复神经元;但随着病情进展,溶酶体蛋白酶降解的敏感性下降,持续激活的自噬反而会诱导神经元的过度死亡[55]。mTOR 蛋白作为自噬诱导过程中关键激酶,包括 mTOR 复合体 1(mTOR complex 1,mTORC1)与 mTORC2 两个信号复合体。mTORC1 作为自噬的负性调节因子,被激活后可调控自噬各环节的关键因子,包括自噬相关基因(autophagy related gene,ATG)、Unc51 样激素 1(Unc-51 like autophagy activating kinase 1,ULK1)、苄氯素 1(Beclin1,BECN1)、微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein1 light chain 3,LC3)等,最终抑制自噬发生[56]。研究证实 PI3K/Akt 作为多种效应蛋白的主要上游信号,Akt 磷酸化后可介导活化 mTOR,参与调控细胞自噬的过程,影响 AD 进展[57]。

研究表明不同中药及活性成分在 AD 的细胞自噬过程中可发挥双向调节作用。部分中药成分能够促进自噬的正向调控,如黄芪甲苷呈剂量依赖性地上调 Beclin1、Atg5、Atg12、LAMP-1 表达,升高 LC3BⅡ/LC3BⅠ比值,下调 p62 水平,其调控机制与抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路有关,调控自噬流,促进自噬体形成,减少 Aβ 沉积,改善神经损伤[58]。栀子苷同样可下调 APP/PS1 小鼠脑内 p-Akt 和 p-mTOR 表达,提高 Beclin1 和 LC3-Ⅱ蛋白的表达,通过调节 mTOR 自噬相关信号通路,减少 Aβ 聚集,改善小鼠认知障碍[59]。然而另有一些中药可通过激活 PI3K/Akt 途径来抑制自噬,如五味子醇 A 能够通过激活 PI3K/Akt/mTOR 减轻 Aβ 诱导的自噬和凋亡,下调 LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ和 Beclin-1,升高 p62 表达[60]。同样,由人参总皂苷联合石菖蒲挥发油所组成的补气开窍方也通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制 APP/PS1 小鼠脑内自噬水平,减少 Beclin-1 和 LC3 的含量,增加 Bcl-2 和 p62 含量,减少脑内 $A\beta_{42}$ 和 AchE 表达,起到改善学习记忆能力的保护作用[61]。目前的研究发现不同中药通过 PI3K/Akt 调节自噬具有双向性,可能与 AD 不同病理阶段的自噬调控作用不同有关,需要更多研究来进一步明晰其中关系。

3 结语

基于 AD 病因的多样性、复杂性及不确定性,中药以其多

靶点、多途径的治疗优势成为 AD 的治疗潜力药物。目前 AD 的中药研究主要集中在补虚药、化痰药、活血药,复方治法亦以补肾益精、益气化痰、活血化瘀为主,切中 AD 本虚标实的病机,贯穿 AD 不同病理环节,与 AD 临床治疗中的思路与方药贴合。PI3K/Akt 信号转导途径参与脑内多种生理活动,中药及活性成分可调控 PI3K/Akt 通路,从减少异常蛋白聚集、改善脑内胰岛素抵抗、抑制神经炎症、减轻氧化应激、抑制细胞凋亡、调节细胞自噬等多方面参与控制 AD 进展,在 AD 治疗中具有独特的优势。

尽管目前针对 PI3K/Akt 调控的研究较多,但也存在些许有待解决的问题。首先是目前研究仍多是以经典靶蛋白为主要对象,难以评估整条通路上其他靶蛋白之间相互作用与影响,同时 PI3K/Akt 与 MAPK/ERK、Wnt/β - catenin、TLR 等信号通路具有交互调控作用,未来需构建中药在多条信号通路交互之间的精密调控网络图,从中厘清主要作用靶点,才能实现精准调控;其次在不同病理阶段,PI3K/Akt 通路可能发挥不同作用,例如在自噬的双重性调节方面,需要建立不同动物模型、不同病程阶段等来明确中药发挥药效的确切节点,争取在 AD 不同发展阶段都能实施更适当更有效的中医药治疗;此外,PI3K/Akt 信号轴对脑内不同细胞的调控作用不尽相同,在神经元中 PI3K/Akt 的激活是有利的,而针对小胶质细胞调控炎症反应则相反,因此如何利用现代技术,如免疫疗法或纳米递送等,将药物输送到特定宿主细胞发挥相应作用,也是未来亟须关注的问题。

综上所述,靶向 PI3K/Akt 信号转导通路是治疗 AD 的有效手段,对中药调控 PI3K/Akt 通路治疗 AD 进行更为系统、更为深入的研究,有利于 AD 治疗药物的研发,同时也需要结合中医药组方配药的优势,明确中药各组分在不同靶点的精准效应,利用中药多生物活性成分的优势,合理配伍,实现多靶点、多通路协同互作,发挥出中医药治疗的最优效用,有利于中医药理论的现代化发展与进步。

参考文献

[1] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4): 317 - 337.
[2] 陈庆华,张凤强,李立新,等. 阿尔茨海默病发病机制和诊断技术研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(1): 108 - 110.
[3] BRIGGS R, KENNELLY S P, O'NEILL D. Drug treatments in Alzheimer's disease[J]. Clin Med (Lond), 2016, 16(3): 247 - 253.
[4] PEI H, MA L, CAO Y, et al. Traditional Chinese medicine for Alzheimer's disease and other cognitive impairment: a review[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(3): 487 - 511.
[5] 张家伟. PI3K/AKT 信号通路与缺血性脑损伤引起的细胞凋亡研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(11): 2826 - 2831.
[6] KUMAR M, BANSAL N. Implications of phosphoinositide 3 - kinase - akt (PI3K - akt) pathway in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(1): 354 - 385.
[7] FRUMAN D A, CHIU H, HOPKINS B D, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. Cell, 2017, 170(4): 605 - 635.
[8] 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): E2703.
[9] 李想, 李安特, 孙秋霞, 等. PI3K/Akt 信号通路与神经损伤修复的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(1): 246 - 249.
[10] 傅文垚, 罗建平, 刘长虹. PI3K/AKT 信号通路在常见神经退行性疾病中的机制研究进展[J]. 生物技术通讯, 2017, 28(6): 853 - 859.
[11] 易亚乔, 方锐, 葛金文, 等. 基于数据挖掘的历代医家痴呆相关病症用药规律分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3376 - 3381.
[12] 李雪, 肖凯文, 陈燕清, 等. 近十年中医药治疗阿尔茨海默病研究的可视化分析[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6): 1673 - 1681.
[13] 金秉巾. PI3K/PKB 信号途径与阿尔茨海默病的关系[J]. 泸州医学院学报, 2011, 34(6): 762 - 764.
[14] ZHAO L X, TETER B, MORIHARA T, et al. Insulin - degrading enzyme as a downstream target of insulin receptor signaling cascade: implications for Alzheimer's disease intervention[J]. J Neurosci, 2004, 24(49): 11120 - 11126.
[15] ZHANG B, WANG Y, LI H, et al. Neuroprotective effects of salidroside through PI3K/Akt pathway activation in Alzheimer's disease models[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 1335 - 1343.
[16] PENG X Q, CHEN L, WANG Z J, et al. Tanshinone ⅡA regulates glycogen synthase kinase - 3β - related signaling pathway and ameliorates memory impairment in APP/PS1 transgenic mice[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 918: 174772.
[17] LYU D Y, JIA J P. Cryptotanshinone attenuates amyloid - β42 - induced tau phosphorylation by regulating PI3K/Akt/GSK3β pathway in HT22 cells[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(7): 4488 - 4500.
[18] CHENG W J, CHEN W M, WANG P, et al. Asiatic acid protects differentiated PC12 cells from $A\beta_{25-35}$ - induced apoptosis and tau hyperphosphorylation via regulating PI3K/Akt/GSK - 3β signaling[J]. Life Sci, 2018, 208: 96 - 101.
[19] ZENG K W, KO H, YANG H O, et al. Icariin attenuates β - amyloid - induced neurotoxicity by inhibition of tau protein hyperphosphorylation in PC12 cells[J]. Neuropharmacology, 2010, 59(6): 542 - 550.
[20] YANG W, LIU Y, XU Q Q, et al. Sulforaphene ameliorates neuroinflammation and hyperphosphorylated tau protein via regulating the PI3K/Akt/GSK - 3β pathway in experimental models of Alzheimer's disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 4754195.
[21] LIN S Y, WANG T Q, XU L T, et al. Qingxin Kaiqiao recipe improves cognitive performance, inhibits apoptosis, and reduces pathological deposits in APP/PS1 double transgenic mice via the PI3K/akt pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3019674.
[22] 谢沛俊, 郝彦伟, 郭静, 等. 基于 PI3K/AKT/GSK - 3β 通路探讨远志散调控阿尔茨海默病大鼠 tau 蛋白磷酸化的研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 167 - 170.
[23] 龙清华, 赵宾宾, 丁莉, 等. 基于 PI3K/AKT/GSK - 3β 信号通路探讨酸枣仁汤对 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠海马神经元突虫损伤的改善作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2546 - 2551.
[24] 赖奕奕,方坚松,方淑环. 中医药调控代谢治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2022, 24(1): 176 - 182.
[25] POMYTKIN I, COSTA - NUNES J P, KASATKIN V, et al. Insulin receptor in the brain: mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment[J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(9): 763 - 774.
[26] 陈萱, 胡静芸, 陈千红, 等. AD 认知功能障碍的代谢紊乱机制: 脑胰岛素抵抗及其介导的 PI3K/Akt 信号通路受损[J]. 生命的化学, 2020, 40(2): 269 - 276.
[27] WANG P, SU C, FENG H, et al. Curcumin regulates insulin pathways and glucose metabolism in the brains of APPswe/PS1dE9 mice[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2017, 30(1): 25 - 43.

[28] TANG Y, YU C L, WU J M, et al. Lychee seed extract protects against neuronal injury and improves cognitive function in rats with type Ⅱ diabetes mellitus with cognitive impairment[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(1): 251 - 263.
[29] XIONG R, WANG X L, WU J M, et al. Polyphenols isolated from lychee seed inhibit Alzheimer's disease - associated Tau through improving insulin resistance via the IRS - 1/PI3K/Akt/GSK - 3β pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251: 112548.
[30] CHEN F, HE Y K, WANG P W, et al. Banxia Xiexin Decoction ameliorated cognition via the regulation of insulin pathways and glucose transporters in the hippocampus of APPswe/PS1dE9 mice[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2018, 32: 2058738418780066.
[31] HUANG J, XU Z, CHEN H, et al. Shen qi Wan ameliorates learning and memory impairment induced by STZ in AD rats through PI3K/AKT pathway[J]. Brain Sci, 2022, 12(6): 758.
[32] RANSOHOFF R M. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration[J]. Science, 2016, 353(6301): 777 - 783.
[33] RAZANI E, POURBAGHERI - SIGAROODI A, SAFAROGHLI - AZAR A, et al. The PI3K/Akt signaling axis in Alzheimer's disease: a valuable target to stimulate or suppress? [J]. Cell Stress Chaperones, 2021, 26(6): 871 - 887.
[34] ZHONG J, QIU X, YU Q, et al. A novel polysaccharide from *Acorus tatarinowii* protects against LPS - induced neuroinflammation and neurotoxicity by inhibiting TLR4 - mediated MyD88/NF - κB and PI3K/Akt signaling pathways[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 163: 464 - 475.
[35] ZANG C X, LIU H, SHANG J M, et al. *Gardenia jasminoides* J. Ellis extract GJ - 4 alleviated cognitive deficits of APP/PS1 transgenic mice[J]. Phytomedicine, 2021, 93: 153780.
[36] YANG G Z, HU Y, QIN X Y, et al. Micheliolide attenuates neuroinflammation to improve cognitive impairment of Alzheimer's disease by inhibiting NF - κB and PI3K/Akt signaling pathways[J]. Heliyon, 2023, 9(7): e17848.
[37] QI G Y, MI Y S, FAN R, et al. Nobiletin protects against systemic inflammation - stimulated memory impairment via MAPK and NF - κB signaling pathways[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(18): 5122 - 5134.
[38] GAO Y T, CUI M M, ZHONG S J, et al. Dihydroartemisinin ameliorates LPS - induced neuroinflammation by inhibiting the PI3K/AKT pathway[J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(4): 661 - 672.
[39] KANG K A, HYUN J W. Oxidative stress, Nrf2, and epigenetic modification contribute to anticancer drug resistance[J]. Toxicol Res, 2017, 33(1): 1 - 5.
[40] SHARMA V, KAUR A, SINGH T G. Counteracting role of nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 pathway in Alzheimer's disease[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110373.
[41] MENG M M, ZHANG L J, AI D, et al. β - asarone ameliorates β - amyloid - induced neurotoxicity in PC12 cells by activating PI3K/akt/Nrf2 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 659955.
[42] ALI T, KIM T, REHMAN S U, et al. Natural dietary supplementation of anthocyanins via PI3K/akt/Nrf2/HO - 1 pathways mitigate oxidative stress, neurodegeneration, and memory impairment in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(7): 6076 - 6093.
[43] LI R L, WANG L Y, ZHANG Q, et al. *Alpiniae oxyphyllae* fructus possesses neuroprotective effects on H_2O_2 stimulated PC12 cells via regulation of the PI3K/Akt signaling Pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 966348.
[44] REN X, ZHANG J W, ZHAO Y N, et al. Senegenin inhibits $Aβ_{1-42}$ - induced PC12 cells apoptosis and oxidative stress via activation of the PI3K/akt signaling pathway[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 513 - 524.
[45] HUANG Q Q, ZHANG C, DONG S, et al. Asafoetida exerts neuroprotective effect on oxidative stress induced apoptosis through PI3K/Akt/GSK3β/Nrf2/HO - 1 pathway[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 83.
[46] 杨芙蓉. 基于《本草纲目》药物归经探讨痴呆机理及补肾健脾开心方对 AD 大鼠 PI_3K/Akt 通路的作用[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
[47] SHARMA V K, SINGH T G, SINGH S, et al. Apoptotic pathways and Alzheimer's disease: probing therapeutic potential[J]. Neurochem Res, 2021, 46(12): 3103 - 3122.
[48] FU Z, YANG J F, WEI Y J, et al. Effects of piceatannol and pterostilbene against β - amyloid - induced apoptosis on the PI3K/Akt/Bad signaling pathway in PC12 cells[J]. Food Funct, 2016, 7(2): 1014 - 1023.
[49] ZHANG H X, CAO Y Z, CHEN L X, et al. A polysaccharide from *Polygonatum sibiricum* attenuates amyloid - β - induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. Carbohydr Polym, 2015, 117: 879 - 886.
[50] WANG C Y, HAO J, LIU X, et al. Isoforsythiaside attenuates Alzheimer's disease via regulating mitochondrial function through the PI3K/AKT pathway[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5687.
[51] 刘玲, 王淑英, 王建刚. PI3K/Akt 通路在芍药苷抗 Aβ25 - 35 诱导 PC12 细胞凋亡中的作用[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 4045 - 4049.
[52] CUI J, WANG J, ZHENG M, et al. Ginsenoside Rg2 protects PC12 cells against β - $amyloid_{25-35}$ - induced apoptosis via the phosphoinositide 3 - kinase/Akt pathway[J]. Chem Biol Interact, 2017, 275: 152 - 161.
[53] CUI J, SHAN R, CAO Y Q, et al. Protective effects of ginsenoside Rg2 against memory impairment and neuronal death induced by Aβ25 - 35 in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113466.
[54] 赵翠霞, 江钰, 省格丽. 基于 PI3K/Akt/GSK - 3β 信号通路探讨益智治呆方对 AD 模型大鼠学习记忆能力的影响及其作用机制[J]. 中医药导报, 2020, 26(13): 18 - 22, 26.
[55] 李娇, 袁硕, 张庆镐. 自噬功能障碍与阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(18): 4621 - 4624.
[56] HERAS - SANDOVAL D, PÉREZ - ROJAS J M, HERNÁNDEZ - DAMIÁN J, et al. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration[J]. Cell Signal, 2014, 26(12): 2694 - 2701.
[57] 张治楠, 梁丽艳, 连嘉惠, 等. 中枢神经系统 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(5): 689 - 694.
[58] YANG C Z, WANG S H, ZHANG R H, et al. Neuroprotective effect of astragalin via activating PI3K/Akt - mTOR - mediated autophagy on APP/PS1 mice[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 15.
[59] ZHANG Z H, WANG X J, ZHANG D, et al. Geniposide - mediated protection against amyloid deposition and behavioral impairment correlates with downregulation of mTOR signaling and enhanced autophagy in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Aging, 2019, 11(2): 536 - 548.
[60] SONG L, YAO L F, ZHANG L M, et al. Schizandrol A protects against Aβ1 - 42 - induced autophagy via activation of PI3K/AKT/mTOR pathway in SH - SY5Y cells and primary hippocampal neurons[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2020, 393(9): 1739 - 1752.
[61] 邓敏贞. 补气开窍法对 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠的作用及其自噬机理研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.