中药单体调控 PI3K/AKT 信号通路防治哮喘的研究进展*

张题培[1]，任佳营[2]，刘洁[1]，赵延凤[1]，韩慧珍[3]，宋桂华[2]，孙晓敏[1]

1. 郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院，河南 郑州 450000；2. 河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000；3. 开封市儿童医院，河南 开封 475099

摘要：磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）信号通路参与调节细胞的生存、生长、增殖及凋亡等过程，与哮喘的发生与发展关系密切。研究表明，中药单体通过调控 PI3K/AKT 信号通路，可从抑制炎症反应、氧化应激、自噬等多方面，干预哮喘气道炎症、气道黏液分泌、气道重塑等过程。虽然目前中药单体基于 PI3K/AKT 信号通路抑制哮喘发展的相关研究已深入到分子与基因水平，但仍然存在许多不足之处：（1）关于中药单体靶向调控 PI3K/AKT 通路的具体作用机制研究尚未成熟，单项实验通常以 PI3K/AKT 信号通路上游或下游较为单一的靶点作为观察指标，未能明确不同靶点交互的作用机制。（2）大多数研究集中在体外细胞实验与体内动物实验阶段，缺乏相关临床试验研究的验证与支持，此类单体成分应用于人体的有效性与安全性有待进一步验证。因此，在未来的研究中，可以在现阶段研究基础上开展体内外实验研究，筛选出机制明确并精准靶向 PI3K/AKT 信号通路的中药单体，同时推进临床研究的开展，增强基础研究的临床转化，为新药开发奠定基础。

关键词：哮喘；PI3K/AKT 信号通路；中药单体

DOI：10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2025. 04. 113

中图分类号：R256. 12　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 8999（2025）04 - 0702 - 08

Research Progress in TCM Monomer Modulating PI3K/AKT Signaling Pathway in Preventing and Treating Asthma

ZHANG Tipei[1]，REN Jiaying[2]，LIU Jie[1]，ZHAO Yanfeng[1]，HAN Huizhen[3]，SONG Guihua[2]，SUN Xiaomin[1]

1. Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University，Children's Hospital of Henan，Children's Hospital of Zhengzhou，Zhengzhou Henan China 450000；2. The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Mecicine，Zhengzhou Henan China 450000；3. Children's Hospital of Kaifeng，Kaifeng Henan China 475099

Abstract：The phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B（PI3K/AKT）signaling pathway is involved in the regulation of cell survival，growth，proliferation，and apoptosis，which is closely related to the occurrence and development of asthma. Studies have shown that Chinese medicine monomers can intervene in asthma airway inflammation，airway mucus secretion，airway remodeling and other processes by regulating the PI3K/AKT pathway and inhibiting inflammatory response，oxidative stress，autophagy，and other aspects. Although the research on the inhibition of asthma based on the PI3K/AKT signaling pathway by traditional Chinese medicine monomers has been deepened to the molecular and genetic levels，there are still many shortcomings：（1）The research on the specific mechanism of traditional Chinese medicine monomers in targeting and regulating PI3K/AKT has not yet matured，and a single experiment is usually based on the observation of a single target upstream or downstream of PI3K/AKT signaling pathway as an indicator. Failed to clarify the mechanism of interaction between different targets. Most of the studies have focused on in vitro cellular experiments and in vivo animal experiments and lack the verification and support of relevant clinical trials，so the effectiveness and safety of these monomer components applied to humans need to be further verified. Therefore，in the future，we can carry out in vitro and in vivo experimental studies based on

* **基金项目：**河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20230574）；河南省中医药科学研究专项课题项目（KY - B0357 - 049）

the current research, screen out the Chinese medicine monomers with clear mechanism and precise targeting of PI3K/AKT signaling pathway, and promote the clinical research to enhance the clinical translation of the basic research, to lay the foundation for the development of new drugs.

Key words: asthma; PI3K/AKT signaling pathway; traditional Chinese medicine monomer

哮喘是一种常见的、慢性的、发病率不断增加的气道炎症性疾病，以气道狭窄、气道壁增厚和气道黏液分泌增加导致气流受限为特征[1]。根据 2016 年全球疾病负担研究，全球有超过 3.39 亿人患有哮喘，在过去的 50 年中，哮喘的发病率和患病率显著增加，在某些国家，发病率甚至为 15% ~20%[2]。西医以抗炎、扩张支气管等治疗为主，常用药物如糖皮质激素、β2 受体激动剂、抗组胺药物、抗胆碱能药物等，但其用药存在规范性不足，加之药物自身不良反应等问题，造成西医在哮喘防治方面存在一定的局限性[3]。

随着分子生物学研究的深入，磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）信号通路被证实参与细胞内信号转导。相关研究发现，PI3K/AKT 信号通路在调控哮喘气道炎症、气道黏液、气道重塑等多个方面发挥作用[4-6]。哮喘归属于中医“哮证”“喘证”“哮喘”等范畴，中医药治疗哮喘有悠久的历史底蕴、自身特色和临床优势[7]，近年来，针对中药单体的研究更是受到关注。因此，本文基于 PI3K/AKT 信号通路，检索新近研究的相关文献，以现代医学微观视角剖析中药单体防治哮喘的研究现状，以期为哮喘的中西医结合防治研究提供一定依据。

1　PI3K/AKT 信号通路简述

PI3K 属于磷酸化肌醇磷脂 3 位羟基激酶家族中的一种特异性激酶，包含 3 种亚型（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型）。PI3K Ⅰ型是其中研究最为广泛的一种，Ⅰ A 型是一种异源二聚体酶，具有磷脂酰肌醇激酶（phosphatidyl inositol kinase，PI）与丝氨酸/苏氨酸激酶（serine/threonine kinase，Ser/Thr）的双重活性，主要由调节亚基 P85 和催化亚基 p110 构成[8]。正常情况下，p110 与 p85 结合的酶活性被抑制，而当细胞受到外界刺激产生应激反应后，调节亚基 P85 中的结构域 SH2，一方面可以与磷酸化的酪氨酸残基结合产生酪氨酸激酶进而激活 PI3K，另一方面亦可直接与催化亚基 p110 结合激活 PI3K。激活的 PI3K 特异地催化磷脂酰肌醇 3 位的羟基，将二磷酸磷脂酰肌醇（phosphatidyl inositol diphosphate，PIP2）转变成磷脂酰肌醇 3，4，5 - 三磷酸（phosphatidylinositol 3，4，5 - triphosphate，PIP3）。PIP3 能够将 AKT 从细胞质转移到细胞膜，还会改变 AKT 的构象，导致 AKT 从细胞质到细胞膜移位，并导致 Thr 第 308 与 Ser 第 473 位点磷酸化而被激活[9]。AKT 是 PI3K 信号传导通路下游一个非常重要的激酶，又称蛋白激酶 B，AKT1、AKT2 和 AKT3 是 AKT 的 3 种亚型，在多种组织中广泛表达。PI3K 通过催化磷脂酰肌醇 3 位羟基磷酸化，诱发 PIP3 活化 AKT，共同构成了 PI3K/AKT 信号通路，在细胞生长、存活、运动和代谢等基本细胞活性中，起到生物学调控作用[10-11]。

2　PI3K/AKT 信号通路在哮喘发病中的作用

2.1　PI3K/AKT 信号通路参与哮喘气道炎症　气道炎症是哮喘的基本特征，可引起气道高反应，常表现为炎症细胞的增加及炎性细胞的浸润。而 PI3K 信号通路可以调节炎症细胞因子，募集和活化嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等参与哮喘气道炎症反应，亦可介导 T 细胞分化成辅助型 T 细胞 2（T helper 2 cell，Th2），并分泌具有特征性的细胞因子，如白细胞介素 -4（interleukin -4，IL -4）、IL -5 及肿瘤坏死因子 - α（tumor necrosis factor - α，TNF - α）等促进气道炎症发生[12]。Huang 等[13]研究发现 PI3K 抑制剂 LY294002 可下调小鼠肺组织中 AKT 的磷酸化，显著降低动物气道上皮细胞中嗜酸性粒细胞、中性粒细胞数量，可以通过抑制 Th2 细胞因子分泌达到抑制气道炎症的效果。此外，PI3K/AKT 亦可通过识别并递呈抗原，调节 Toll 样受体 2（Toll - like receptor 2，TLR2）信号通路，减轻哮喘炎症反应；通过抑制蛋白 IKKα 磷酸化及 p38 丝裂原活化蛋白激酶，调控核转录因子 - κB（nuclear transcription factor - κB，NF - κB）信号通路的活化，加速炎症因子的产生；通过调节自噬，参与哮喘炎症及气道上皮的修复过程等多个环节影响哮喘炎症反应[4]。

2.2　PI3K/AKT 信号通路参与哮喘气道重塑　气道重塑是哮喘的晚期病理生理改变，气道平滑肌细胞（airway smooth muscle cell，ASMC）、成纤维细胞的异常增殖及细胞外基质的异常生成是其关键环节。研究认为，ASMC 的异常增殖是哮喘气道重塑的重要标志，而 PI3K/AKT 信号通路激活后能抑制糖原合成激酶的磷酸化，影响体内周期蛋白 D1 的水平，

促进 DNA 复制，从而导致 ASMC 增殖，加重哮喘气道重塑[14]。PI3K/AKT 信号通路与哮喘气道炎症密切相关，而慢性和持续性的气道炎症可引起哮喘患者气道上皮细胞反复损伤和修复，气道组织中的炎性细胞及结构细胞会释放出大量的细胞因子、趋化因子及生长因子，导致气道发生重塑[15]。此外，PI3K/AKT 信号转导通路能够调节多种酶、细胞、细胞基因片段等参与气道重塑，如通过醛糖还原酶、蛋白激酶 Cδ、间充质干细胞、微小 RNA、IL－25 受体等，参与气道重塑中细胞增殖、炎性细胞浸润、细胞外基质产生及血管增生的过程[5]。

2.3　PI3K/AKT 信号通路参与哮喘气道黏液分泌　气道黏液高分泌是哮喘的主要病理学特征之一，病理黏液形成、黏液栓阻塞气道引起的气流阻塞是重症哮喘死亡的重要因素[16]。Muc5ac 是哮喘患者气道中过度表达的主要黏蛋白，决定了黏液凝胶层的黏稠度[17]。多种炎症细胞对哮喘气道分泌功能有促进作用，在嗜酸性、混合型和中性粒细胞型哮喘炎症表型中，Muc5ac 蛋白的表达均见升高，而 PI3K/AKT 信号通路可以通过调节炎症细胞因子，影响上皮杯状细胞的产生与黏液的分泌[18]。此外，相关研究表明 PI3K/AKT 信号通路可以介导 T 细胞分化成 Th2 细胞，并能表达 IL－13 细胞因子，通过激活信号转导与转录激活因子 6（signal transducer and activator of transcription 6，STAT6）发挥促进杯状细胞分化与 Muc5ac 表达的作用，亦可通过多种靶点调控哮喘气道黏液高分泌[6]。

3　中药单体调控 PI3K/AKT 信号通路防治哮喘的研究现状

3.1　黄酮类　木犀草素是一种典型的黄酮类化合物，有抗氧化、抗炎、抗癌、增强免疫等作用。自噬是真核生物进化中高度保守的细胞内降解途径，氧化应激、炎症等因素引起的过度自噬可导致细胞的异常凋亡[19]。Beclin－1 是一种自噬相关蛋白卷曲螺旋肌球蛋白，其可与Ⅲ型 PI3Ks 形成蛋白复合体 Beclin1－PI3KC3，研究表明抑制 Beclin1－PI3KC3 核心复合物的活性可抑制自噬[20]。Wang 等[21]研究发现木犀草素可通过激活 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路减少 Beclin－1－PI3KC3 复合物的产生，抑制过敏性哮喘中的自噬，具有改善过敏性哮喘小鼠肺功能，减轻气道炎症，减少气道黏液分泌和胶原沉积的作用。

山姜素是从姜科药材中提取的黄酮类化合物，具有抗炎、抗菌和抗肿瘤活性等作用。血红素加氧酶－1（heme oxygenase－1，HO－1）是一种限速酶，可以延长过敏性气道炎症，过表达 HO－1 可增强过敏性气道炎症，PI3K/AKT 信号通路是 HO－1 的上游，抑制 PI3K/AKT 的激活可以抑制 HO－1 的表达[22－23]。Wu 等[24]研究发现，山姜素能够改善肺组织病理改变、降低血清特异性免疫球蛋白 E（specific immunoglobulin E，IgE）和 IL－4 水平、降低 BALF 中 IL－5 和 IL－13 水平，且能够显著抑制 p－AKT 和 p－PI3K 水平，考虑高山素可能通过抑制 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路发挥抗过敏性哮喘的作用。而在进一步的体外实验中发现，山姜素能够降低 RAW264.7 细胞中 IL－1β、IL－6 和 TNF－α 的水平，降低 HO－1 的表达，提示高山素可以通过调节 PI3K/AKT/NF－κB 和 HO－1 信号通路，降低鸡卵白蛋白（ovalbumin，OVA）诱导的小鼠过敏性哮喘炎症反应。

橘皮素是柑橘皮中含量最丰富的多甲氧基黄酮之一，现代药理研究显示，橘皮素具有多种功效，如抗肿瘤、抗炎、抗氧化、调节代谢以及神经保护等[25]。$CD4^+$ T 细胞因子与哮喘气道内细胞浸润、黏液高分泌、嗜酸性粒细胞聚集、气道高反应性以及气道和肺的重塑有关[26]，其中 Th2 细胞因子（IL－4、IL－5、IL－13）诱导 IgE 和肥大细胞释放炎症介质，辅助型 T 细胞 17（T helper 17 cell，Th17）释放多种细胞因子，在哮喘患者的气道炎症中升高[27]。PI3K 和 Notch 信号通路与 T 细胞信号传导、增殖和分化有关[28]。Athari 等[12]进一步研究发现，橘皮素能够抑制 PI3K 和 Notch 信号通路，降低 Th2 和 Th17 细胞因子水平，具有减轻 OVA 诱导哮喘支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）炎症细胞浸润、黏液分泌，改善肺组织病理，改善气道高反应，降低血清和 BALF 中特异性 IgE 水平等作用。

杜鹃素是从满山红中分离得到的一种新的 2，3－二氢黄酮类化合物，具有抗氧化、抗炎、免疫抑制等作用[29]。Ci 等[30]研究发现，杜鹃素能够降低 OVA 诱导小鼠 BALF 中 Th2 和 Th17 细胞因子水平，降低血清中 OVA 特异性 IgE 水平，降低趋化因子和炎症基因的表达，具有减轻气道炎症、减少黏液产生、降低气道高反应的作用。且体内外实验均提示杜鹃素能够抑制 p－AKT 蛋白激酶和核转录因子 NF－κB 亚基 p65 的磷酸化激活，提示杜鹃素通过抑制 PI3K 和 NF－κB 通路发挥抗哮喘作用。

龙脷叶是大乾科守宫木属常绿小灌木，龙脷叶

总黄酮是其有效活性成分之一。氧化应激在哮喘的发病过程中有重要作用，活性氧（reactive oxygen species，ROS）可提高气道反应性，导致肺泡上皮细胞损伤，间接地参与了气道炎症的过程，而超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）则是清除氧自由基的关键物质[31]。何显科等[32]研究发现，龙脷叶总黄酮能够降低 OVA 哮喘大鼠 BALF 中的 ROS 水平，升高 SOD 水平，改善 OVA 诱发的哮喘大鼠症状，降低肺部炎症细胞浸润，降低氧化应激水平，其药理作用的发挥可能是通过抑制 PI3K/AKT 通路的活化来实现的。

牡荆素是一种三羟基黄酮类化合物，Venturini 等[33]在研究中发现，牡荆素通过减少白细胞内流，减少 Th2 细胞因子和 IgE 产生，从而减轻 OVA 诱导哮喘小鼠肺组织中的细胞浸润、黏液分泌和水肿，发挥抗炎作用，而牡荆素对多种信号通路相互联系的关系仍不明晰。随后 Tirpude 等[34]研究表明，牡荆素主要通过调节炎症、自噬和凋亡，发挥减轻过敏性哮喘的作用，且进一步明确了其主要通过 PTEN/PI3K/AKT/NF－κB、AMPK/Beclin/LC3/p62、TGF－β/Smad 和 GATA3/STAT3/p38MAPKs 轴调控过敏性哮喘的分子机制。

淫羊藿苷是从淫羊藿茎叶中提取的总黄酮有效成分，具有抗炎、抗氧化应激、抗抑郁和抗肿瘤等广泛生物活性[35]。徐长青[36]研究发现，淫羊藿苷能够改善 OVA 诱导哮喘大鼠肺组织炎症、抑制外周血嗜酸性粒细胞和巨噬细胞聚集，抑制炎症细胞因子，调节 OVA 诱导哮喘大鼠肺组织 Th1/Th2 相关细胞因子表达，抑制哮喘大鼠肺组织 NF－κB p65 蛋白的激活。并通过进一步细胞实验发现，淫羊藿苷通过激活 PI3K/AKT 信号通路，抑制核因子－p65 的转位，发挥其药理作用。

3.2　多糖类　桦褐孔菌多糖是桦褐孔菌的主要活性成分之一，研究表明其具有抗氧化、抗癌、降血糖、增强免疫力等多种生物活性[37]。基质金属蛋白酶－9（matrix metalloproteinase－9，MMP－9）是 MMP 家族蛋白之一，是气道壁重塑和细胞外基质代谢的关键介质，在哮喘急性发作期患者的血液、痰液和支气管肺泡灌洗液中发现 MMP－9 水平升高[38]。车楠等[39]研究发现，桦褐孔菌多糖能够降低 PI3K、p－AKT 和 MMP－9 的表达，抑制 NF－κB 核转移，抑制 OVA 诱导哮喘小鼠气道重构肺组织病理学改变、炎症细胞浸润、气道高反应性以及 BALF 中细胞因子的水平，提示桦褐孔菌多糖可能通过调控 PI3K/AKT/NF－κB/MMP－9 信号通路抑制哮喘炎症和气道重构。

五味子多糖为木兰科五味子的主要成分之一，具有保肝、免疫调节、抗氧化、镇咳和抗疲劳等广泛的药理作用[40]。mTOR 位于多种信号通路的交叉点，PI3K/AKT 是其上游调控因子。梁坤等[41]研究表明，五味子多糖可抑制哮喘小鼠肺组织中 α 平滑肌肌动蛋白（α－smooth muscle－actin，α－SMA）、MMP－9 的高表达，并上调基质金属蛋白酶组织抑制因子－1（tissue inhibitor of matrix metalloproteinase－1，TIMP－1）的表达，降低 PI3K、AKT 与 mTOR 的磷酸化水平，通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路减轻哮喘小鼠模型中的气道重塑。

3.3　多酚类　表没食子儿茶素－3－没食子酸酯（epigallocatechin－3－gallate，EGCG）是一种多酚，具有抗菌、抗病毒、抗氧化、抗癌和化学预防等活性[42]。磷酸酶和张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）是一种具有双重特异性的脂质和蛋白磷酸酶，可通过 PIP3 依赖的方式调节信号转导通路，PTEN 能够使 PIP3 去磷酸化，从而抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活[43]。Yang 等[44]通过体内和体外实验证明 EGCG 通过上调 PTEN 的表达抑制哮喘中的炎症和上皮间质转化，且通过上调 PTEN 表达抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活，具有改善哮喘气道炎症、气道重塑的作用。

白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物，具有抗肿瘤、抗炎、神经保护和治疗糖尿病等药理作用[45]。Ⅰ型多聚肌醇 4－磷酸（inositol polyphosphate－4－phosphatase type Ⅰ，INPP4A）是一种脂质磷酸酶，可将磷脂酰肌醇（3，4）－二磷酸去磷酸化为磷脂酰肌醇 3－磷酸，通过调节细胞膜上的磷酸肌醇水平，负向调节 PI3K/AKT 通路，对气道炎症和重塑具有重要的抑制作用[46]。Aich 等[47]研究发现，白藜芦醇能够恢复 OVA 激发哮喘小鼠线粒体功能，减轻氧化应激，上调 INPP4A 的表达，进而抑制 PI3K/AKT 信号通路，改善气道炎症反应及气道高反应。

3.4　香豆素类　欧前胡素是一种呋喃香豆素类化合物，具有抗炎、镇痛、抗过敏、抗菌、抗病毒、抗肿瘤及逆转肿瘤细胞耐药性、影响细胞色素 P450，治疗心血管及神经系统疾病等多种药理作用[48]。转化生长因子（transforming growth factor，TGF）－β1 可导致气道平滑肌增殖和肥大，从而引发气道重构，而 Smad3 是 TGF－β1 受体的重要底物，亦是 TGF－β1 受体复合物的下游调控因子[49]。咸哲民等[50]研究发现，欧前胡素能够降低 TGF－β1、p－Smad3、p－

AKT 蛋白表达，通过抑制 TGF－β1/Smad3 和 PI3K/AKT 双通路，发挥改善气道重塑的作用。此外，核转录因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor erythroid-derived 2－like 2，Nrf2）是氧化应激的细胞传感器，与抗氧化应激元件基因的转录激活有关[51]。Xian 等[52]研究发现，欧前胡素可通过调节 Nrf2/HO－1/ROS/PI3K/AKT 和 Nrf2/HO－1/ROS/MAPK 信号通路抑制 OVA 诱导哮喘小鼠气道炎症和气道重塑。

秦皮乙素，亦被称为七叶亭，是 6，7－二羟基香豆素的一种，具有抗菌、抗炎、抗氧化、化痰平喘、调节免疫、治疗急性肺损伤及糖尿病等作用[53]。ASMC 是一种多功能细胞，具有高度的表型可塑性，存在收缩型和合成型两种细胞表型，AMSCs 由收缩型向合成型转化，可以促进细胞迁移、增殖和分泌能力，有助于哮喘气道重塑的发展，而血小板衍生生长因子（platelet－derived growth factor，PDGF）－BB 可诱导 ASMC 增殖和迁移，促进 AMSCs 形成合成表型[54]。Xie 等[55]研究表明，秦皮乙素通过抑制 PI3K 信号传导通路，降低 PDGF－BB 的表达，减弱 ASMC 表型转换，减轻哮喘气道重塑。

3.5　皂苷类　穿山龙总皂苷是穿山龙的主要活性成分，具有抗炎、镇痛、抗肿瘤、调节免疫、降血脂、抗病毒、降血糖等功效[56]。乳腺回归蛋白－39（breast reg ression protein－39，BRP－39）是哺乳动物几丁质酶样蛋白的原型，壳多糖酶 3 样蛋白 1 是人类同源蛋白，研究表明，两者可能通过调节致敏和 Th2 细胞因子等方式，参与过敏性哮喘的炎症反应和气道重塑过程[57]。江立斌等[58]研究表明，穿山龙总皂苷能降低 BRP－39、PI3K、AKT 的表达，具有抑制 PI3K/AKT 信号通路，改善哮喘小鼠气道重塑的作用，且认为 PI3K/AKT 信号通路可能是 BRP－39 下游的极其重要的信号通路。

3.6　木脂素类　和厚朴酚是一种从木兰科植物中提取的多酚类化合物，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤以及保护神经等多种药理作用[59]。Toll 样受体（Toll－like receptors，TLRs）属于一类模式识别受体，能够识别多种相关分子模式，启动信号转导通路，并触发相关基因的表达，从而对先天性免疫反应进行调控[60]。刘楠等[61]研究表明，和厚朴酚能够抑制 OVA 哮喘小鼠的炎症反应，降低肺组织 PI3K、AKT、p－AKT、TLR2、Toll 样受体 4（Toll－like receptor 4，TLR4）蛋白及 *TLR2*、*TLR4* mRNA 的表达水平，提示其抑制炎症反应的机制可能与作用于 TLR2、TLR4 受体进而抑制 PI3K/AKT 信号通路有关。

3.7　醌类　大黄素是中药大黄、何首乌和虎杖的主要有效成分，是一种羟基蒽醌的衍生物，具有抗肿瘤、抗炎、镇痛、保护器官等多种药理作用[62]。α－SMA 是气道重塑的重要指标，α－SMA 水平升高可加速细胞增殖和迁移，导致气道重塑和高反应性[63]。Liu 等[64]通过体内实验发现，大黄素能够减轻气道高反应、降低 Th2 细胞因子、降低 α－SMA 过表达，发挥减轻气道炎症和气道重塑的作用。而在进一步的体外实验中发现，大黄素在体外对 ASMCs 的增殖具有抑制作用，并且还以剂量依赖的方式，显著降低了 AKT 的磷酸化水平，表明大黄素可以通过抑制 PI3K/AKT 信号通路的方式，抑制体外 ASMCs 的增殖，进而缓解哮喘模型小鼠的气道重塑。

百里醌是从黑种草籽中提取的一种苯醌类物质，具有抗氧化、抗炎、抗凋亡以及抗肿瘤等药理作用[65]。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是血管生成的关键因子，其高表达诱导哮喘患者的气道壁重构与血管生成相关，VEGFR－2 是与其相互作用的主要受体，可调节血管内皮细胞的增殖、分化、迁移、毛细血管样形成和血管通透性，而缝隙连接糖蛋白 2（slit guidance ligand 2，Slit2）可通过环绕蛋白－4 下调血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）信号，抑制血管生长[66]。Su 等[67]研究表明，百里醌通过拮抗 IL－4/IL－5 减轻炎症反应，通过调节 VEGFR2/PI3K/AKT 信号通路，抑制 VEGF 表达，上调 Slit2 的表达，具有改善哮喘小鼠气道炎症、血管新生和血管重塑的作用。

3.8　单萜糖苷类　芍药苷是一种单萜类糖苷化合物，具有降低血液黏度、抗血小板聚集、扩张血管、改善微循环、抗氧化、抗惊厥等多种生物学效应[68]。ASMCs 与气道重塑密切相关，α－SMA 为主要收缩标志物。Sun 等[69]报道芍药苷可显著降低哮喘小鼠对乙酰甲胆碱的气道高反应性，降低支气管肺泡灌洗液中 IL－5、IL－13、IL－17 水平，而具体机制尚不明晰。Zhou 等[70]进一步研究发现，芍药苷能显著减少 ASMC 细胞的存活数量及其 PDGF－BB 诱导的迁移，降低 ASMCs 中 α－SMA 表达，其机制可能与 PI3K/AKT/mTOR 通路的抑制有关。

3.9　氧杂蒽酮类　α－倒捻子素、γ－倒捻子素是从山竹中纯化的氧杂蒽酮类化合物，具有广泛的抗癌、抗氧化和抗炎活性[71]。TGF－β1 是一种多功能细胞因子，能直接影响气道壁胶原的沉积，促进纤维化的形成，与气道重塑相关[72]。Jang 等[73]研究发现，α－倒捻子素、γ－倒捻子素可显著降低过敏性哮喘的主要病理生理学特征，包括气道炎症、气道高

反应性、气道黏液分泌等，减弱血清和 BALF 中 Th2 细胞因子、IgE 和 OVA 特异性 IgE 水平。此外，α－倒捻子素和 γ－倒捻子素降低 OVA 激发后哮喘小鼠肺组织中 PIP3、p－AKT 水平，升高 PTEN 水平，提示其药理作用的发挥可能与 PI3K/PTEN 通路的参与相关。

4　结语

支气管哮喘是由潜在遗传倾向和各种环境诱因之间复杂的相互作用发展而来的肺部慢性疾病之一。现代分子生物学研究表明，PI3K/AKT 信号通路与哮喘的发生发展密切相关，PI3K/AKT 信号通路参与哮喘气道炎症、气道黏液分泌、气道重塑的过程。中药防治哮喘具有安全低毒、多靶点、多途径的特点。基于此，本文系统阐释了 PI3K/AKT 信号通路与哮喘的关系，综述了 19 种调控 PI3K/AKT 通路干预哮喘的中药单体成分，发现包括黄酮类、酚类、萜类、皂苷类、多糖类、木脂素类等在内的多种类型中药单体可通过 PI3K/AKT 通路从调控细胞自噬、氧化应激、血管新生、细胞因子、炎症介质等多方面改善哮喘，为中药治疗哮喘提供更广阔的视野。虽然目前中药单体基于 PI3K/AKT 信号通路抑制哮喘发展的相关研究已深入到分子与基因水平，但仍然存在许多不足之处：（1）关于中药单体靶向调控 PI3K/AKT 通路的具体作用机制研究尚未成熟，单项实验通常以 PI3K/AKT 信号通路上游或下游较为单一的靶点作为观察指标，未能明确不同靶点交互的作用机制。（2）大多数研究集中在体外细胞实验与体内动物实验阶段，缺乏相关临床试验研究的验证与支持，此类单体成分应用于人体的有效性与安全性有待进一步验证。因此，在未来的研究中，可以在现阶段研究基础上开展体内外实验研究，筛选出机制明确并精准靶向 PI3K/AKT 信号通路的中药单体，同时应推进临床研究的开展，增强基础研究的临床转化，为新药开发奠定基础。

参考文献：

[1] COTE A, GODBOUT K, BOULET L P. The management of severe asthma in 2020[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 179: 114112.

[2] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990－2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1211－1259.

[3] 洪建国. 我国儿童哮喘流行病学和诊治状况[J]. 中华医学信息导报, 2020, 35(2): 22.

[4] 庞亚蓉，席建宏，王志旺，等. 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路参与哮喘气道炎症反应的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1897－1901.

[5] 吕伟伟，郑锐，谭明旗. PI3 K/AKT 信号通路在哮喘气道重塑中的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(15): 2961－2965.

[6] 席建宏，黄柯婷，王志旺，等. PI3K/AKT 信号通路调控哮喘气道黏液高分泌的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(22): 2779－2782.

[7] 郭春荣，李福凤. 中医药治疗哮喘的进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 691－693.

[8] ERSAHIN T, TUNCBAG N, CETIN－ATALAY R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway[J]. Mol Biosyst, 2015, 11(7): 1946－1954.

[9] SOLINAS G, BECATTINI B. PI3K and AKT at the interface of signaling and metabolism[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2022, 436: 311－336.

[10] POMPURA S L, DOMINGUEZ－VILLAR M. The PI3K/AKT signaling pathway in regulatory T－cell development, stability, and function[J]. J Leukoc Biol, 2018: 1113－1120.

[11] YUDUSHKIN I. Getting the AKT together: guiding intracellular AKT activity by PI3K[J]. Biomolecules, 2019, 9(2): 67.

[12] ATHARI S S. Targeting cell signaling in allergic asthma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2019, 4: 45.

[13] HUANG P, LI Y, LV Z, et al. Comprehensive attenuation of IL－25－induced airway hyperresponsiveness, inflammation and remodelling by the PI3K inhibitor LY294002[J]. Respirology, 2017, 22(1): 78－85.

[14] 潘凌宇，韩燕全，柳清，等. 气道重塑与磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路在支气管哮喘发病机制中的研究进展[J]. 安徽医药, 2016, 20(12): 2214－2218.

[15] 刘健. 支气管哮喘气道重塑机制的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(12): 51－54.

[16] DUNICAN E M, ELICKER B M, GIERADA D S, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction[J]. J Clin Invest, 2018, 128(3): 997－1009.

[17] ZHOU－SUCKOW Z, DUERR J, HAGNER M, et al. Airway mucus, inflammation and remodeling: emerging links in the pathogenesis of chronic lung diseases[J]. Cell Tissue Res, 2017, 367(3): 537－550.

[18] TAN H T, HAGNER S, RUCHTI F, et al. Tight junction, mucin, and inflammasome－related molecules are differentially expressed in eosinophilic, mixed, and neutrophilic experimental asthma in mice[J]. Allergy, 2019, 74(2): 294－

307.
[19] LIU J, KUANG F M, KROEMER G, et al. Autophagy - dependent ferroptosis: machinery and regulation [J]. Cell Chem Biol, 2020, 27(4): 420 - 435.
[20] TRAN S, DOUGLAS F W, LEE E F. BECLIN1: protein structure, function and regulation[J]. Cells, 2021, 10(6): 1522.
[21] WANG S Y, WUNIQIEMU T, TANG W F, et al. Luteolin inhibits autophagy in allergic asthma by activating PI3K/AKT/mTOR signaling and inhibiting Beclin - 1 - PI3KC3 complex[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 94: 107460.
[22] WANG H H, SUN P F, CHEN W K, et al. High glucose stimulates expression of MFHAS1 to mitigate inflammation via AKT/HO - 1 pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. Inflammation, 2018, 41(2): 400 - 408.
[23] KURIBAYASHI K, IIDA S I, NAKAJIMA Y, et al. Suppression of heme oxygenase - 1 activity reduces airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of asthma[J]. J Asthma, 2015, 52(7): 662 - 668.
[24] WU D, LI S Q, LIU X, et al. Alpinetin prevents inflammatory responses in OVA - induced allergic asthma through modulating PI3K/AKT/NF - κB and HO - 1 signaling pathways in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt A): 107073.
[25] 潘红波, 王衬衬, 谢典, 等. 橘皮素药理作用及其机制研究进展[J]. 江西科技师范大学学报, 2020, 44(6): 80 - 84.
[26] AKAR - GHIBRIL N, CASALE T, CUSTOVIC A, et al. Allergic endotypes and phenotypes of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(2): 429 - 440.
[27] FEI Z, MINGSHAN Z. The correlation analysis about bronchial asthma and Th1/Th2/Th17[J]. International Journal of Immunology, 2017, 40(02): 225 - 228.
[28] JOHANSEN K H, GOLEC D P, THOMSEN J H, et al. PI3K in T cell adhesion and trafficking[J]. Front Immunol, 2021, 12: 708908.
[29] 赵宝琴, 高陆. 满山红化学成分和药理学研究进展[J]. 人参研究, 2015, 27(1): 42 - 44.
[30] CI X X, CHU X, WEI M M, et al. Different effects of farrerol on an OVA - induced allergic asthma and LPS - induced acute lung injury[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34634.
[31] POURMEHDI A, SAKHAEI Z, ALIREZAEI M, et al. Betaine effects against asthma - induced oxidative stress in the liver and kidney of mice[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(8): 5729 - 5735.
[32] 何显科, 韦锦斌, 陈伟杰. 龙脷叶总黄酮干预对 OVA 诱导的哮喘大鼠肺内炎性浸润、氧化应激的影响及机制探究[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(7): 1080 - 1085.
[33] VENTURINI C L, MACHO A, ARUNACHALAM K, et al. Vitexin inhibits inflammation in murine ovalbumin - induced allergic asthma[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97: 143 - 151.
[34] TIRPUDE N V, SHARMA A, KUMARI M, et al. Vitexin restores lung homeostasis by targeting vicious loop between inflammatory aggravation and autophagy mediated via multiple redox cascade and myeloid cells alteration in experimental allergic asthma[J]. Phytomedicine, 2022, 96: 153902.
[35] 路宇仁, 陈跌冰, 崔元璐, 等. 淫羊藿苷药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 209 - 220.
[36] 徐长青. 淫羊藿苷对卵蛋白和内毒素诱导炎症反应的影响及机制研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
[37] 陈盛宇, 田缘, 马俊秀, 等. 桦褐孔菌多糖研究现状与展望[J]. 食品研究与开发, 2022, 43(22): 215 - 224.
[38] ZOU F F, ZHANG J P, XIANG G A, et al. Association of matrix metalloproteinase 9(MMP - 9) polymorphisms with asthma risk: a meta - analysis[J]. Can Respir J, 2019, 2019: 9260495.
[39] 车楠, 李莉, 李良昌, 等. 桦褐孔菌多糖通过 PI3K/AKT/NF - κB/MMP - 9 抑制哮喘小鼠气道重构[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(11): 1654 - 1657.
[40] 于浩然, 田振坤, 高翔, 等. 五味子多糖药理作用研究进展[J]. 化学工程师, 2018, 32(7): 64 - 67.
[41] 梁坤, 耿鑫, 刘艳芬. 五味子多糖调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(7): 1210 - 1218.
[42] 张金颖, 陈俊玲. 表没食子儿茶素 - 3 - 没食子酸酯通过 ERK1/2 通路对肝癌 HepG2 细胞凋亡、增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(1): 50 - 55.
[43] CAI B R, YANG L, JUNG Y D, et al. PTEN: an emerging potential target for therapeutic intervention in respiratory diseases[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 4512503.
[44] YANG N, ZHANG H, CAI X, et al. Epigallocatechin - 3 - gallate inhibits inflammation and epithelial - mesenchymal transition through the PI3K/AKT pathway via upregulation of PTEN in asthma[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2): 818 - 828.
[45] 陈小林, 张子龙, 高天慧, 等. 白藜芦醇药理作用及机制研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(12): 67 - 76.
[46] KHANNA K, CHAUDHURI R, AICH J, et al. Secretory inositol polyphosphate 4 - phosphatase protects against airway inflammation and remodeling[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 60(4): 399 - 412.
[47] AICH J, MABALIRAJAN U, AHMAD T, et al. Resveratrol attenuates experimental allergic asthma in mice by restoring inositol polyphosphate 4 phosphatase(INPP4A)[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4): 438 - 443.

[48]李晓强,谭余庆,李慧杰,等. 欧前胡素药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(18):196 - 201.
[49]孟哲,李海禹,陶海龙. 基于 TGF - β1/Smad3 信号通路探讨虾青素对心肌成纤维细胞Ⅰ、Ⅲ型胶原表达的影响[J]. 中国药理学通报,2018,34(6):841 - 845.
[50]咸哲民,王重阳,朴玉华,等. 欧前胡素通过 TGF - β1/Smad3 和 PI3 K/AKT 信号通路对哮喘小鼠气道重塑模型的影响[J]. 中国药理学通报,2018,34(12):1719 - 1724.
[51]SAJADIMAJD S,KHAZAEI M. Oxidative stress and cancer:the role of Nrf2[J]. Curr Cancer Drug Targets,2018,18(6):538 - 557.
[52]XIAN Z M,CHOI Y H,ZHENG M Y,et al. Imperatorin alleviates ROS - mediated airway remodeling by targeting the Nrf2/HO - 1 signaling pathway[J]. Biosci Biotechnol Biochem,2020,84(5):898 - 910.
[53]LEE H C,LIU F C,TSAI C N,et al. Esculetin ameliorates lipopolysaccharide - induced acute lung injury in mice via modulation of the AKT/ERK/NF - κB and RORγt/IL - 17 pathways[J]. Inflammation,2020,43(3):962 - 974.
[54]PANG X F,QIAO J. Galectin - 1 inhibits PDGF - BB - induced proliferation and migration of airway smooth muscle cells through the inactivation of PI3K/AKT signaling pathway[J]. Biosci Rep,2020,40(6):BSR20193899.
[55]XIE C D,LI Y Y,GAO J,et al. Esculetin regulates the phenotype switching of airway smooth muscle cells[J]. Phytother Res,2019,33(11):3008 - 3015.
[56]李媛媛,周鸿铭. 穿山龙总皂苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中医药学报,2020,48(5):73 - 77.
[57]KWAK E J,HONG J Y,KIM M N,et al. Chitinase 3 - like 1 drives allergic skin inflammation via Th2 immunity and M2 macrophage activation[J]. Clin Exp Allergy,2019,49(11):1464 - 1474.
[58]江立斌,戴金峰. 穿山龙总皂苷对哮喘小鼠 BRP - 39 表达及 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(1):75 - 79.
[59]江丽青,张溧昀,师恒,等. 和厚朴酚对心梗小鼠的心肌保护作用研究[J]. 中国实验动物学报,2022,30(5):639 - 645.
[60]BALKA K R,DE NARDO D. Understanding early TLR signaling through the myddosome[J]. J Leukoc Biol,2019,105(2):339 - 351.
[61]刘楠,李纳,朱琳,等. 和厚朴酚通过 PI3K/AKT 信号通路对哮喘小鼠的作用及其对 TLR2、TLR4 表达的影响[J]. 中草药,2019,50(6):1407 - 1412.
[62]李东辉,王临艳,吴红伟,等. 大黄素药理作用研究新进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(9):100 - 104.
[63]SHAO Y Y,CHONG L,LIN P,et al. microRNA - 133a alleviates airway remodeling in asthtama through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway by targeting IGF1R[J]. J Cell Physiol,2019,234(4):4068 - 4080.
[64]LIU Y Y,LI X,HE C,et al. Emodin ameliorates ovalbumin - induced airway remodeling in mice by suppressing airway smooth muscle cells proliferation[J]. Int Immunopharmacol,2020,88:106855.
[65]OSKOUEI Z,AKABERI M,HOSSEINZADEH H. A glance at black cumin(Nigella sativa) and its active constituent,thymoquinone,in ischemia:a review[J]. Iran J Basic Med Sci,2018,21(12):1200 - 1209.
[66]LI S S,HUANG L Z,SUN Y Y,et al. Slit2 promotes angiogenic activity via the Robo1 - VEGFR2 - ERK1/2 pathway in both in vivo and in vitro studies[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2015,56(9):5210 - 5217.
[67]SU X M,REN Y,YU N,et al. Thymoquinone inhibits inflammation,neoangiogenesis and vascular remodeling in asthma mice[J]. Int Immunopharmacol,2016,38:70 - 80.
[68]何芳,丁敏,甄海宁,等. 基于 NF - κB 通路研究芍药苷对 LPS 诱导支气管上皮细胞炎症反应的作用及机制研究[J]. 中国免疫学杂志,2024,40(7):1387 - 1391.
[69]SUN J,WU J F,XU C Q,et al. Paeoniflorin attenuates allergic inflammation in asthmatic mice[J]. Int Immunopharmacol,2015,24(1):88 - 94.
[70]ZHOU H,WU Q,WEI L,et al. Paeoniflorin inhibits PDGF - BB - induced human airway smooth muscle cell growth and migration[J]. Mol Med Rep,2018,17(2):2660 - 2664.
[71]李强,李玲,牛艳芬. 山竹主要化学成分及药理作用研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2017,44(8):759 - 764.
[72]YUAN J B,ZHANG W. Expression and significance of TGF - β1 in infant asthma model[J]. Cell Mol Biol,2022,68(7):51 - 55.
[73]JANG H Y,KWON O K,OH S R,et al. Mangosteen xanthones mitigate ovalbumin - induced airway inflammation in a mouse model of asthma[J]. Food Chem Toxicol,2012,50(11):4042 - 4050.

收稿日期:2024 - 11 - 21
作者简介:张题培(1996 -),女,河南郑州人,硕士研究生,主要从事中西医结合防治儿童呼吸系统疾病研究。
通信作者:孙晓敏(1971 -),女,河南郑州人,主任医师,主要从事小儿呼吸系统疾病研究。E - mail:13513892805@163.com

编辑:纪彬