中医药调控 PI3K/AKT 信号通路治疗糖尿病脑病的研究进展*

代晓鸽[1]，杨俊红[2]

1. 河南中医药大学第一附属医院脑病科，河南 郑州 450000；2. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450000

摘要：磷脂酰肌醇 -3 - 激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）信号通路是细胞代谢的经典通路，通过调控炎症、氧化应激、细胞凋亡、突触可塑性、β - 淀粉样蛋白（amyloid β - protein，Aβ）沉积及 Tau 蛋白过度磷酸化等机制，参与糖尿病脑病（diabetic encephalopathy，DE）的发生发展。中药单体及有效成分（如多糖类、醇苷类等）与中药复方（如七味白术散、补阳还五汤等）可通过激活 PI3K/AKT 通路，减轻神经炎症、抗氧化应激及抑制细胞凋亡，从而有效改善 DE 认知障碍。然而，相关研究仍存在局限性：机制层面多集中于 PI3K/AKT 信号通路活性的调控，尚未完全阐明中医药调控机制；研究多停留在细胞与动物实验阶段，缺乏临床安全性及有效性验证；干预手段以中药单体及复方为主，基于该通路的中成药及中医外治法研究较少。中药成分复杂、作用靶点多样，未来应深入探究其调控 PI3K/AKT 通路的具体机制，为中医药防治糖尿病脑病提供循证依据。

关键词：糖尿病脑病；PI3K/AKT 信号通路；中医药；中药单体；中药复方；认知障碍
DOI：10.16368/j.issn.1674 - 8999.2026.04.119
中图分类号：R259　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 8999(2026)04 - 0799 - 08

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Treatment of Diabetic Encephalopathy by Regulating PI3K/Akt Signaling Pathway

DAI Xiaoge[1], YANG Junhong[2]

1. Department of Encephalopathy, The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

Abstract: The phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway is a classical pathway of cellular metabolism. It participates in the occurrence and development of diabetic encephalopathy (DE) by regulating inflammation, oxidative stress, apoptosis, synaptic plasticity, amyloid β - protein (Aβ) deposition, and Tau protein hyperphosphorylation. Monomer of Chinese traditional herbs and active ingredients from traditional Chinese medicine (TCM) (such as polysaccharides and glycosides) and TCM formulas (such as Qiwei Baizhu San and Buyang Huanwu Decoction) can alleviate neuroinflammation, counteract oxidative stress, and inhibit apoptosis by activating the PI3K/Akt pathway, thereby effectively improving cognitive impairment in DE. However, related research still has limitations: mechanistically, studies mainly focus on the activity of the PI3K/Akt signaling pathway, and the regulatory mechanisms of TCM have not been fully clarified; much research remains at the cellular and animal experimental stages, with a lack of clinical safety and efficacy verification; interventions are primarily based on monomer of Chinese traditional herbs and compound formula, with fewer studies on TCM patent medicines and external therapies targeting this pathway. Due to the complexity of TCM components and the diversity of their targets, future studies should further explore the specific mechanisms by which TCM regulates the PI3K/Akt pathway, providing evidence - based guidance for the prevention and treatment of diabetic encephalopathy with TCM.

Key words: diabetic encephalopathy; PI3K/Akt signaling pathway; traditional Chinese medicine; monomer of Chinese traditional herb; TCM compound formula; cognitive impairment

---

* **基金项目**：河南省重点研发与推广专项科技攻关项目（232102311196）；2023 年度河南省中医学“双一流”创建科学研究专项课题项目（HSRP - DFCTCM - 2023 - 1 - 27）

糖尿病脑病(diabetic encephalopathy,DE)是糖尿病引起的中枢神经系统(central nervous system,CNS)病变,可导致大脑神经元结构与功能异常,引发神经生理改变,以认知行为缺陷为主要临床表现,是一种神经退行性疾病[1]。严重者可发展为痴呆,给家庭带来沉重负担。此外,DE 可增加缺血性脑卒中的发生风险。缺血性脑卒中被认为是全球第二大死因,其特点是高病死率和高致残率[2-3]。近年来,随着糖尿病患者年龄趋于年轻化,DE 的发病率也逐年上升[4],严重影响患者的生活质量。

研究表明,DE 的发病机制可能与 β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein,Aβ)沉积、氧化应激、炎症反应、晚期糖基化终末产物、Tau 蛋白过度磷酸化、钙稳态失调、神经突触可塑性异常以及神经元自噬等因素相关[5-6]。研究显示,PI3K/AKT 信号通路被证实为一种重要的生物调节途径,可降低氧化应激水平、抑制神经元凋亡、改善神经炎症反应,并防止 Tau 蛋白过度磷酸化等病理过程[7],与 DE 的发生机制及其病情进展密切相关。

目前,DE 尚缺乏明确统一的诊断标准和系统性治疗方案,其发生发展涉及多个环节及病理机制,需采取多环节、多靶点的治疗策略。中医药具有多靶点、多成分、经济实惠、不良反应少等优势,为防治 DE 提供了新的思路。本文梳理了近年来中药通过调控 PI3K/AKT 信号通路治疗 DE 的相关证据,阐述了该信号通路在 DE 发生发展中的作用,以及中药干预该通路治疗 DE 的研究进展,旨在为该病的临床研究提供依据。

1　PI3K/AKT 信号通路

磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)是一种脂类激酶。根据其底物特异性及结构差异,该家族可分为三类亚型。其中,临床研究最为充分的Ⅰ类亚型是一种异二聚体,由调节亚基(P85)和催化亚基(P110)组合形成,可被细胞表面受体直接激活。根据激活方式的不同,Ⅰ类 PI3K 又可分为ⅠA 和ⅠB 两类:ⅠA 蛋白包含调控/衔接蛋白(85 kDa)和 110 kDa 的催化亚基(p110α、p110β 和 p110δ),可被生长因子受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,RTK)、G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor,GPCR)以及各种癌基因激活,从而传递生物信号;ⅠB 蛋白由 p110γ 构成,主要被 GPCR 激活,参与调控炎症及过敏级联反应[8-9]。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine threonine kinase,AKT)为 PI3K 下游的主要分子,也是 PI3K/AKT 信号传导的重要递质,可分为三种同源异构亚型:AKT1、AKT2 和 AKT3(相似度为 85%),三者均在中枢神经系统中广泛表达,在神经再生、神经元存活、分化、保护神经方面发挥关键作用[10]。其中,AKT1 广泛表达于各类组织,AKT2 主要表达于胰岛素敏感组织,而 AKT3 仅表达于大脑及睾丸中[11]。

PI3K/AKT 信号通路广泛存在于细胞内,与其他信号通路联系紧密,是人体重要的经典细胞代谢通路。当 RTK 或 GPCR 激活 PI3K 后,其调节亚基与细胞膜上相应受体结合,进而激活催化亚基,催化生成磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(phosphatidy linositol triphosphate,PIP3)。PIP3 募集 AKT 蛋白及磷酸肌醇依赖性激酶-1(recombinant Phosphoinositide Dependent Protein Kinase 1,PDK1)于细胞膜上,激活 PDK1 在 Thr-308 位点使 AKT 磷酸化,导致 AKT 部分活化[11-12],活化的 AKT 进一步磷酸化多种下游底物,如糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3β,GSK-3)、叉头转录因子家族(forkhead box class O proteins,FoxOs)、核转录因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)、B 细胞淋巴瘤-2 家族蛋白(B cell lymphoma-2,Bcl-2)等,从而参与细胞代谢、增殖、转录、存活、凋亡等多个生物学过程[8,13]。

2　PI3K/AKT 信号通路参与 DE 发生发展的机制

2.1　炎症反应　海马体的慢性炎症反应会加速 DE 的发展。多种促炎因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)等受 PI3K/AKT 信号通路调控,参与 CNS 相关疾病,并与 DE 认知障碍程度具有相关性[14-15]。CNS 中的促炎因子来源于小胶质细胞。当 PI3K/AKT 通路发生磷酸化,其表达水平下调时,小胶质细胞的识别受体 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)被激活,导致海马组织炎症因子分泌增加,进而对神经细胞造成损伤,降低认知功能[16-17]。明淑萍[18]研究发现,涤痰汤能激活 PI3K/AKT 信号通路,下调海马体促炎因子(TNF-α、IL-6、IL-8)的表达,从而保护 DE 大鼠的学习记忆功能。曾贵

荣[19]采用生脉散干预 DE 大鼠模型，结果显示其能激活 PI3K/AKT 信号通路，降低海马组织中 TNF－α、IL－1β 等炎症因子水平，上调 PI3K、p－AKT/AKT 等表达水平，抑制神经炎症，通过抗炎作用改善高脂高糖诱导的大鼠学习记忆损伤。

2.2　氧化应激　DE 患者长期处于慢性血糖异常状态，机体无法维持正常的氧化－抗氧化的平衡，进而破坏机体内部稳态，导致活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成过量，使大脑皮层中超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性降低，从而导致抗氧化系统失调。此外，过氧化反应使丙二醛（malondialdehyde，MDA）表达增加[20－21]。MDA 的增加可进一步降低 SOD 活性，形成氧化应激反应恶性循环，对脑组织造成损害。大脑需氧量较高，但其抗氧化能力弱，故对氧化应激高度敏感，慢性高血糖加剧大脑氧化应激损伤，导致大脑海马区域神经元坏死，引发认知障碍[22]。研究表明，PI3K/AKT 信号通路能通过保护神经细胞免受氧化应激损伤进而缓解认知障碍。SOD 参与清除自由基，MDA 的含量则反映了自由基的水平，通常可用这两者评估氧化应激水平[23－24]。Lei 等[25]研究发现，MicroRNA（miRNA/miR）可通过抑制磷酸酶张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten，PTEN）激活 PI3K/AKT 信号通路，从而提高 SOD 活性，减少 MDA 含量，发挥抗氧化作用，改善 DE 大鼠海马氧化应激损伤。

2.3　细胞凋亡　细胞凋亡是由多个基因介导的程序性细胞死亡过程，受 PI3K/AKT 信号通路调控。PI3K/AKT 是细胞生存的重要信号传导途径，也是抗凋亡的典型通路[26]，影响细胞凋亡的多个关键分子如 Bcl－2 家族蛋白、胱天蛋白酶家族（cysteine aspartate protease，Caspase）和细胞色素 C（Cytochrome C，Cyt C）等。在 DE 等神经退行性疾病中，PI3K/AKT 通路同样发挥着重要作用。Bcl－2 家族蛋白包括抗凋亡蛋白 Bcl－2、Bcl－xL（B－cell lymphoma－xL，Bcl－xL）和促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白（Bcl－2－Associated X，Bax）、Bcl－2 相关死亡启动因子（Bcl－2 associated agonist of cell death，BAD）[27]。Caspase－3 通常被视为细胞凋亡级联反应的关键参与者[28]。当 PI3K 被激活后，AKT 发生磷酸化：一方面，活化的 AKT 可通过抑制 Bad 蛋白表达，诱导其与 Bcl－2、Bcl－xL 分离，从而促进抗凋亡蛋白表达，抑制细胞凋亡的发生；另一方面，PI3K/AKT 信号通路可抑制 Cyt C 释放，抑制 Caspase－3、Caspase－9 磷酸化，从而干预神经元的凋亡过程[29－30]。

2.4　突触可塑性　突触可塑性对学习和记忆至关重要，涉及突触结构、功能及相关蛋白表达的变化[31]。海马区是大脑中负责学习、记忆及信息处理的重要区域，损伤该区域神经元会出现认知及学习记忆缺陷，因此被广泛用于观察突触可塑性的研究。脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor，BDNF）被认为是神经元发育、突触形成和可塑性以及认知功能的关键调节因子[32]。突触素（synaptophysin，SYN）和突触后致密物质（postsynaptic density－95，PSD－95）是调控突触可塑性的重要蛋白[33]。研究表明，在 DE 中，PI3K/AKT 信号通路与海马突触可塑性密切相关[34]。当 PI3K/AKT 信号通路被激活时，活化的 AKT 激活环磷腺苷效应元件结合蛋白（cyclic－AMP response element binding protein，CREB），促进下游释放 BDNF；BDNF 与后膜的特异性受体结合，增强突触可塑性，发挥神经保护作用[35]。

2.5　β－淀粉样蛋白沉积　Aβ 是由淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）经淀粉样途径产生的具有神经毒性的蛋白，在 AD 及 2 型糖尿病中含量较高，可使大脑出现认知功能异常[36]。PI3K/AKT 信号通路为大脑内重要的胰岛素经典信号传导通路。多数研究证实，AD 患者大脑神经元内早期存在 Aβ 沉积，对神经细胞有毒性作用，引发不可逆的神经元损伤，导致认知行为障碍[37－38]。目前认为 Aβ 沉积形成老年斑是 AD 发生发展中的一个关键因素[39]。胰岛素在外周维持血糖浓度，而在中枢神经系统中调节神经递质，有助于记忆学习功能。胰岛素和 Aβ 结构相似，在大脑中争夺与胰岛素受体的结合位点，使脑内胰岛素信号降低，抑制 PI3K/AKT 信号通路，加重 Aβ 对神经元的损伤，致使神经细胞死亡[40]。胰岛素信号异常会促进 Aβ 沉积发生，在患有糖尿病的患者中更加显著。DE 患者往往存在胰岛素相对或绝对不足，因此大脑中 Aβ 沉积与 DE 之间具有直接或间接的关联。

2.6　Tau 蛋白过度磷酸化　Tau 蛋白是存在于细胞轴突中的微管相关蛋白，具备多种功能，包括促进微管形成、维持细胞结构稳定性、促进轴突发育及转运、保护机体 DNA 以及调节神经系统等功能。Tau 蛋白过度磷酸化会破坏微管的基本结构及稳定性。

在 DE、AD 等认知功能缺陷疾病中，Tau 蛋白会发生磷酸化于某些特异位点如 Ser214 和 Thr212 等，形成神经纤维原缠结，最后引起认知功能异常[41]。Tau 蛋白磷酸化由 AKT 下游 GSK－3β 等调节，而 GSK－3β 受胰岛素信号通路调控[42]。DE 患者胰岛素信号传导阻滞使 GSK－3β 过度活化，促进 Tau 蛋白过度磷酸化。Wang 等[43]研究发现，小檗碱能通过调控 PI3K/AKT 信号通路改善 DE 大鼠 GSK－3β、Tau 蛋白磷酸化，显著改善 DE 大鼠认知缺陷。

3　中医药调控 PI3K/AKT 信号通路防治 DE

3.1　中药单体及有效成分

3.1.1　多糖类　壶瓶碎米荠多糖是从壶瓶碎米荠植物中提取的有效成分，具有抗炎、抗氧化、降血糖、提高免疫力、调节肠道菌群等特性[44]。Morris 水迷宫实验表明，壶瓶碎米荠多糖通过调控 PI3K/AKT 信号通路修复神经元和神经根树突棘损伤，上调 PI3K、p－AKT、p－GSK－3β 相关蛋白表达，减轻 Tau 蛋白在 262、392 位点过度磷酸化，从而增强 DE 大鼠空间学习记忆能力，起到神经保护作用[45]。

3.1.2　醇苷类　红景天苷是从中药红景天根中提取的苯丙醇苷化合物，可调节多种信号通路及关键分子，具有广泛的药理作用，如抗炎抗氧化、抑制细胞凋亡、保护神经元、改善认知功能等[46－47]。研究发现，与红景天苷联合 PI3K 特异性抑制剂（LY294002）组相比，红景天苷组可增加海马区微管相关蛋白（microtubule associated protein 2，MAP2）、SYN 表达水平，同时上调 p－PI3K、p－AKT、p－GSK－3β、Bcl－2/Bax 表达水平，降低切割型胱天蛋白酶－3（cleaved Caspase－3）/Caspase－3 比值，减少神经元损伤程度，提示红景天苷通过激活 PI3K/AKT 信号通路抗凋亡、增强突触可塑性发挥神经保护作用[48]。

3.1.3　生物碱类　小檗碱是一种从黄连衍生出的异喹啉类生物碱，能穿过血脑屏障，具有抗炎、抗氧化应激、清除 ROS、降血压及强大的神经保护作用[49]。小檗碱干预高糖高脂联合链脲佐菌素（streptozocin，STZ）诱导 Wistar 大鼠，通过激活 PI3K/AKT 信号通路，抑制下游 GSK－3β 活性，降低 Tau 蛋白磷酸化水平，保护神经元轴突，缓解认知功能缺陷[43]。

3.1.4　异黄酮碳苷类　葛根素是由葛根提取出的异黄酮衍生物，研究发现，其具有抗炎、缓解氧化应激损伤、抗凋亡、降低血糖和血脂、保护神经和增强突触可塑性的功能[50]。葛根素可减少海马神经元坏死，降低胰岛素受体底物－1（insulin receptor substrate－1，IRS－1）蛋白表达，显著增加 PI3K、AKT 蛋白表达，调节 PI3K/AKT 信号通路，减少海马区炎症因子 IL－2、IL－6、TNF－α 含量，通过抗凋亡、抗炎发挥保护海马神经细胞的作用[51]。

3.1.5　黄酮类　灯盏乙素是分离自灯盏细辛的一种天然类黄酮化合物，广泛应用于心脑血管疾病，已被证实可上调 PI3K/AKT 通路，发挥抗凝、抗炎、抗氧化、保护神经等作用[52]。Morris 水迷宫实验及旷场实验表明，与模型组相比，灯盏乙素治疗组 ROS、MDA、IL－1β、IL－6、TNF－α、Bax 含量下降，SOD、PI3K、p－PI3K、AKT、p－AKT、Bcl－2 含量增多，提示灯盏乙素可通过调控 PI3K/AKT/CREB 信号通路抗炎、抗氧化、减少海马神经元凋亡，从而减轻中枢神经系统损伤[53]。

二氢杨梅素是源于藤茶的重要活性单体黄酮类化合物，可通过血脑屏障。研究证实，该类化合物具有抑制炎症因子、抗肿瘤、减少 ROS 抗氧化、保肝、改善认知功能的作用[54－55]。行为学实验研究发现，二氢杨梅素可上调 PI3K/AKT/CREB 信号通路活性，显著增加海马 PI3K、AKT、CREB、BDNF 蛋白表达，表明其可通过增加突触可塑性蛋白、抗细胞凋亡、保护神经元改善认知障碍[56]。

3.1.6　皂苷　人参提取物的主要有效成分是人参皂苷。现代药理研究表明，人参皂苷能够增强抵抗力、预防脑缺血、改善记忆及认知缺陷、抗凋亡和氧化应激、保护海马神经元，对神经退行性病变具有潜在治疗价值[57－58]。Nan 等[59]研究发现，人参皂苷 Rb1 可干预甲基乙二醛（Methylglyoxal，MGO）诱导的 SH－SY5Y 细胞损伤，增加 SOD、减少 ROS、MDA，减轻线粒体受损程度，提高 Bcl－2/Bax 比例，下调 Caspase－3、Caspase－9 水平，LY294002 部分消除人参皂苷 Rb1 的保护作用，表明人参皂苷 Rb1 对 MGO 诱导的细胞损伤具有抗氧化应激、抗神经元凋亡的作用，主要是通过激活 PI3K/AKT 信号通路来实现的。

3.1.7　倍半萜内酯类　青蒿素是分离自中药青蒿的倍半萜内酯类化合物，除了公认的抗疟特性，还能抗炎、平喘、抗肿瘤、调节突触可塑性、保护神经，在神经退行性疾病、癌症、炎症以及自身免疫性疾病的管理中发挥重要作用[60]。研究发现，相较于模型

组，青蒿素治疗组可上调 PI3K、AKT、p－AKT、PSD－95 表达水平，表明青蒿素可通过激活 PI3K/AKT 信号通路调节突触可塑性改善糖尿病小鼠认知障碍[61]。

3.1.8　苯丙素类化合物　五味子素是从五味子中提取的木脂素活性成分，具有抑制细胞凋亡、调控免疫系统、抗炎、抗氧化等多种药理作用。五味子素 A 可（schisandrin A，SchA）稳定海马神经元形态，减轻海马结构损伤，显著下调 *IL－6*、*TNF－α* 和 *IL－1β* mRNA 的水平，通过调节 PI3K/AKT 信号通路，减少 tau 蛋白过度磷酸化及 β－淀粉样前体蛋白聚集，从而减轻认知障碍程度[62]。

3.2　中药复方　七味白术散为健脾养阴之代表方，由四君子汤加藿香、葛根、木香三味药组成，全方药性平和，具有补脾、益气、养阴等功效。研究表明，补脾类方药可缓解 DE 大鼠海马组织中炎症反应，保护海马神经元，提高认知功能[63]。高佳馨等[64]发现，七味白术散能降低 ROS、MDA，增加 SOD，下调 *TNF－α*、*IL－1β* mRNA 及 NF－κB 表达，上调 *PI3K*、*AKT* mRNA 表达，减少 Aβ 沉积、抑制 tau 蛋白过度磷酸化，改善大脑异常蛋白沉积所引起的认知功能障碍，提高 DE 大鼠的学习和认知能力。补阳还五汤为益气活血通络之经典方，是多靶点神经保护药物，常用于脑血管疾病，具有改善神经功能、促进神经再生等保护神经系统的作用[65]。补阳还五汤可通过影响高糖高脂联合小剂量 STZ 诱导的 DE 大鼠模型海马组织中 PI3K/AKT 信号通路，增加 PI3K、AKT、p－AKT、Bcl－2 蛋白表达，降低促凋亡蛋白 Bax 表达，抑制海马神经细胞凋亡，从而发挥对海马神经元的保护作用，改善认知症状[66]。加味苓桂术甘汤具有健脾益气化湿之效。水迷宫实验发现，加味苓桂术甘汤联合限食可明显上调海马组织 PI3K、AKT 蛋白表达水平，显著降低 mTOR 蛋白表达水平，从而干预脾虚痰湿型 DE 大鼠，改善其学习记忆能力[67]。新加葛根芩连汤是在葛根芩连汤基础上加入石斛、熊胆粉、三七粉组成的经验方，临床用于治疗 DE 多年，疗效确切，具有养阴生津、活血通络开窍的功效。研究发现，其对 PI3K/AKT 通路、血脑屏障、血糖等具有明确的调节作用[68]。新加葛根芩连汤可明显提高 *PI3K*、*AKT*、*CREB* mRNA 表达，调节该信号通路活性，显著减轻 DE 大鼠认知功能损害[69]。当归六黄汤具有滋阴降火、固表止汗的功效，药理活性丰富，包括抗炎、抗氧化、减轻胰岛素抵抗、调节糖脂代谢以及调节免疫等[70]。甘盼盼[71]研究发现，当归六黄汤可增加 SOD，降低 MDA，减少 IL－6、IL－8、TNF－α，上调 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达，发挥抗炎、抗氧化作用，改善认知障碍。涤痰汤全方可协同发挥化痰开窍、益气扶正之效，在治疗脑血管疾病时灵活运用，能抑制炎症因子表达，减轻氧化损伤和细胞凋亡，改善认知障碍，发挥降脂作用[72－73]。涤痰汤可激活 PI3K/AKT 信号通路，上调关键蛋白 PI3K、AKT 表达，提高 Bcl－2 水平，减少 Bax 含量，通过抗氧化、抗凋亡从而保护神经[74]。研究表明，醒脑益智方能化痰开窍、醒脑益智，促进 PI3K、AKT 在海马组织中的表达，提高认知功能[75]。

4　结语

近年来，多项关于糖尿病脑病发病过程的研究报道了细胞代谢经典通路——PI3K/AKT 信号通路的重要性。该通路可通过调节炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、突触可塑性、β－淀粉样蛋白沉积及 Tau 蛋白过度磷酸化等参与 DE 的发生发展过程。本文对当前中医药治疗 DE 的研究进行综述，发现 PI3K/AKT 信号通路参与神经元细胞的增殖、自噬、凋亡等过程，通过调控上下游产物或关键因子的表达而发挥作用。目前，中药单体及有效成分、中药复方通过干预 PI3K/AKT 信号通路治疗 DE 已显示出一定疗效，但该领域的研究仍存在局限性：第一，现有研究主要集中在通过调节 PI3K/AKT 信号通路活性来发挥治疗作用，尚未明确中医药干预该通路的具体机制；第二，目前研究多集中于细胞、动物实验等基础研究层面，缺乏干预该通路治疗 DE 的临床研究，尚未验证其在人体中的安全性及有效性；第三，干预该通路相关靶点的治疗作用主要体现在中药单体及有效成分、中药复方，而基于该通路干预 DE 的中成药及中医外治法等研究相对较少。中药单体及其提取物、复方成分复杂，作用靶点众多，因此，深入研究中医药治疗 DE 的具体靶点及分子机制，为中医药防治 DE 提供新的循证依据，是未来研究的重要方向。

参考文献：

[1] WANG C，LI J，ZHAO S D，et al. Diabetic encephalopathy causes the imbalance of neural activities between hippocampal glutamatergic neurons and GABAergic neurons in mice

[J]. Brain Res,2020,1742:146863.
[2] SIMON MACHADO R, MATHIAS K, JOAQUIM L, et al. From diabetic hyperglycemia to cerebrovascular Damage: a narrative review[J]. Brain Res,2023,1821:148611.
[3] 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.
[4] RIEDERER P, KORCZYN A D, ALI S S, et al. The diabetic brain and cognition[J]. J Neural Transm, 2017, 124(11): 1431 - 1454.
[5] 武翠玲,刘弘毅,范源,等. 糖尿病脑病的发病机制研究进展[J]. 昆明医科大学学报,2022,43(7):145 - 151.
[6] LEI M, GUO X Y, YAO Y, et al. Trelagliptin relieved cognitive impairment of diabetes mellitus rats: Involvement of PI3K/Akt/GSK - 3β and inflammation pathway[J]. Exp Gerontol,2023,182:112307.
[7] PENG Y, CHI R, LIU G, et al. Aerobic exercise regulates apoptosis through the PI3K/Akt/GSK - 3β signaling pathway to improve cognitive impairment in Alzheimer's disease mice[J]. Neural Plast,2022,2022(1):1500710.
[8] XU F, NA L X, LI Y F, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours[J]. Cell Biosci,2020,10(1):54.
[9] 袁久术,周阳明,王雪茹,等. 中医药通过 PI3K/Akt 信号通路防治糖尿病周围神经病变的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(13):203 - 212.
[10] 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.
[11] 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.
[12] 季雅楠,田春燕,郭丹丹,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中医药治疗支气管哮喘研究进展[J]. 陕西中医,2023,44(12):1827 - 1830.
[13] BASILE M S, CAVALLI E, MCCUBREY J, et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway: a potential pharmacological target in COVID - 19[J]. Drug Discov Today,2022,27(3): 848 - 856.
[14] XU L B, ZHU J, YIN W B, et al. Astaxanthin improves cognitive deficits from oxidative stress, nitric oxide synthase and inflammation through upregulation of PI3K/Akt in diabetes rat[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(6):6083 - 6094.
[15] ZHAI Y D, MENG X B, LUO Y, et al. Notoginsenoside R1 ameliorates diabetic encephalopathy by activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. Oncotarget,2018,9(10):9344 - 9363.
[16] MU J L, LIU X D, DONG Y H, et al. Peripheral interleukin - 6 - associated microglial QUIN elevation in basolateral amygdala contributed to cognitive dysfunction in a mouse model of postoperative delirium[J]. Front Med,2022,9: 998397.
[17] XU Y J, SHENG H, BAO Q Y, et al. NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency - induced depression - and anxiety - like behavior and hippocampal inflammation in mice[J]. Brain Behav Immun,2016,56:175 - 186.
[18] 明淑萍. 涤痰汤对糖尿病认知功能障碍大鼠干预作用及其机制的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.
[19] 曾贵荣. 生脉散改善高糖高脂复合模型致学习记忆减退作用及机制研究[D]. 北京:中国医学科学院北京协和医学院,2020.
[20] MIAO C F, CHEN H B, LI Y L, et al. Curcumin and its analog alleviate diabetes - induced damages by regulating inflammation and oxidative stress in brain of diabetic rats [J]. Diabetol Metab Syndr,2021,13(1):21.
[21] 孙大伟,冯丽莎,吴晓翠,等. 基于 Sirt1 探讨糖尿病脑病"瘀毒阻络"中医病机及治法[J]. 中医学报,2019,34(8):1621 - 1624.
[22] 陈思敏,胡颖俊,闫文睿,等. 链脲佐菌素诱导糖尿病脑病大鼠模型的构建及评价[J]. 中国组织工程研究,2024,28(2):237 - 241.
[23] WEN Z M, HOU W C, WU W, et al. 6′ - O - galloylpaeoniflorin attenuates cerebral ischemia reperfusion - induced neuroinflammation and oxidative stress via PI3K/Akt/Nrf2 activation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 8678267.
[24] CHEN W, ZHANG H, LIU G S, et al. Lutein attenuated methylglyoxal - induced oxidative damage and apoptosis in PC12 cells via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Food Biochem,2022,46(12):e14382.
[25] LEI Y H, YANG M, LI H, et al. miR - 130b regulates PTEN to activate the PI3K/Akt signaling pathway and attenuate oxidative stress - induced injury in diabetic encephalopathy[J]. Int J Mol Med,2021,48(1):4974.
[26] SOOD A, FERNANDES V, PREETI K, et al. S1PR2 inhibition mitigates cognitive deficit in diabetic mice by modulating microglial activation via Akt - p53 - TIGAR pathway [J]. Int Immunopharmacol,2024,126:111278.
[27] QI J J, HAN B, WANG Z Y, et al. Chuanzhitongluo inhibits neuronal apoptosis in mice with acute ischemic stroke by

regulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Neuroscience,2024,537:21 - 31.

[28]LI M Y,ZHU Y,PENG W Q,et al. Achyranthes bidentata polypeptide protects schwann cells from apoptosis in hydrogen peroxide - induced oxidative stress[J]. Front Neurosci,2018,12:868.

[29]沈智文,黎丽群,徐明瑶,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路的中医药干预胰腺癌研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(7):167 - 174.

[30]YAN T,ZHANG Z H,LI D Q. NGF receptors and PI3K/AKT pathway involved in glucose fluctuation - induced damage to neurons and α - lipoic acid treatment[J]. BMC Neurosci,2020,21(1):38.

[31]ZHONG H,XING C,ZHOU M,et al. Alternating current stimulation promotes neurite outgrowth and plasticity in neurons through activation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin,2023,55(11):1718 - 1729.

[32]YOON S,IQBAL H,KIM S M,et al. Phytochemicals that act on synaptic plasticity as potential prophylaxis against stress - induced depressive disorder[J]. Biomol Ther,2023,31(2):148 - 160.

[33]WANG J,WANG J X,WANG Y L,et al. Music with different tones affects the development of brain nerves in mice in early life through BDNF and its downstream pathways[J]. Int J Mol Sci,2023,24(9):8119.

[34]YAN W H,PANG M,YU Y,et al. The neuroprotection of liraglutide on diabetic cognitive deficits is associated with improved hippocampal synapses and inhibited neuronal apoptosis[J]. Life Sci,2019,231:116566.

[35]AHMED S,KWATRA M,GAWALI B,et al. Potential role of TrkB agonist in neuronal survival by promoting CREB/BDNF and PI3K/Akt signaling in vitro and in vivo model of 3 - nitropropionic acid (3 - NP) - induced neuronal death[J]. Apoptosis,2021,26(1/2):52 - 70.

[36]SINGH Y,REGMI D,ORMAZA D,et al. Mucin - type O - glycosylation proximal to β - secretase cleavage site affects APP processing and aggregation fate[J]. Front Chem,2022,10:859822.

[37]WANG L F,ZHEN H F,SUN Y Z,et al. Plasma exo - miRNAs correlated with AD - related factors of Chinese individuals involved in aβ accumulation and cognition decline[J]. Mol Neurobiol,2022,59(11):6790 - 6804.

[38]FU L J,JIANG G,WENG H,et al. Cerebrovascular miRNAs correlate with the clearance of Aβ through perivascular route in younger 3xTg - AD mice[J]. Brain Pathol,2020,30(1):92 - 105.

[39]周秀雅. BMAL1 调控 STX17 诱导海马神经细胞自噬体与溶酶体融合在 Aβ 异常沉积中的机制研究[D]. 太原:山西医科大学,2023.

[40]穆继英,吕丹丹,宋焱峰,等. 糖尿病脑病的发生机制[J]. 中国老年学杂志,2014,34(13):3787 - 3791.

[41]朱少炳,史哲宇,张思琪,等. 基于 PI3K/AKT 研究针灸对阿尔茨海默病影响机制的进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(12):85 - 89.

[42]KANG X N,WANG D,ZHANG L,et al. Exendin - 4 ameliorates tau hyperphosphorylation and cognitive impairment in type 2 diabetes through acting on Wnt/β - catenin/NeuroD1 pathway[J]. Mol Med,2023,29(1):118.

[43]WANG S S,HE B H,HANG W J,et al. Berberine alleviates tau hyperphosphorylation and axonopathy - associated with diabetic encephalopathy via restoring PI3K/Akt/GSK3β pathway[J]. J Alzheimers Dis,2018,65(4):1385 - 1400.

[44]李美东,黄秀芳,罗凯. 壶瓶碎米荠多糖的提取、分离及抗氧化活性研究[J]. 中国食品学报,2022,22(4):196 - 207.

[45]周戈. 基于 INSR - β/PI3K/AKT/GSK - 3β 信号通路探讨壶瓶碎米荠多糖对糖尿病脑病大鼠的治疗作用及相关机制研究[D]. 武汉:湖北民族大学,2023.

[46]WU Y F,WANG Y,WU Y R,et al. Salidroside shows anticonvulsant and neuroprotective effects by activating the Nrf2 - ARE pathway in a pentylenetetrazol - kindling epileptic model[J]. Brain Res Bull,2020,164:14 - 20.

[47]XIE Z P,LU H,YANG S X,et al. Salidroside attenuates cognitive dysfunction in senescence - accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice and modulates inflammation of the gut - brain axis[J]. Front Pharmacol,2020,11:568423.

[48]WANG X H,ZUO Z F,MENG L,et al. Neuroprotective effect of salidroside on hippocampal neurons in diabetic mice via PI3K/Akt/GSK - 3β signaling pathway[J]. Psychopharmacology,2023,240(9):1865 - 1876.

[49]LI H Y,WANG X C,XU Y M,et al. Berberine improves diabetic encephalopathy through the SIRT1/ER stress pathway in db/db mice[J]. Rejuvenation Res,2018,21(3):200 - 209.

[50]QI D H,MA H,CHEN Y Y,et al. Research progress in mechanism of puerarin in treating vascular dementia[J]. Zhongguo Zhongyao Zazhi,2023,48(22):5993 - 6002.

[51]郝宏铮,王爱平,王丽,等. 基于 IRS - 1/PI3K/Akt 通路探讨葛根素对糖尿病大鼠认知功能障碍的保护作用[J]. 中国药师,2019,22(7):1220 - 1226.

[52]XIE X H,WANG F,GE W X,et al. Scutellarin attenuates oxidative stress and neuroinflammation in cerebral ischemia/reperfusion injury through PI3K/Akt - mediated Nrf2

signaling pathways [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 957: 175979.
[53]崔恩宁. 灯盏乙素抑制海马神经元细胞凋亡减轻 2 型糖尿病认知功能障碍的机制研究[D]. 昆明:昆明医科大学,2021.
[54]ZENG T X,SONG Y J,QI S Y,et al. A comprehensive review of vine tea:Origin,research on Materia Medica,phytochemistry and pharmacology[J]. J Ethnopharmacol,2023,317:116788.
[55]WANG Z Y,CAO Z R,YUE Z Y,et al. Research progress of dihydromyricetin in the treatment of diabetes mellitus [J]. Front Endocrinol,2023,14:1216907.
[56]阳际花. 二氢杨梅素对 2 型糖尿病小鼠认知功能障碍改善作用的研究[D]. 衡阳:南华大学,2016.
[57]ZARNESHAN S N,FAKHRI S,KHAN H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases:a mechanistic approach[J]. Pharmacol Res,2022,177:106099.
[58]LIU S L,CHEN W J,ZHAO Y,et al. Research progress on effects of ginsenoside Rg2 and Rh1 on nervous system and related mechanisms[J]. Molecules,2023,28(23):7935.
[59]NAN F W,SUN G B,XIE W J,et al. Ginsenoside Rb1 mitigates oxidative stress and apoptosis induced by methylglyoxal in SH-SY5Y cells via the PI3K/Akt pathway[J]. Mol Cell Probes,2019,48:101469.
[60]ARTHUR R,NAVIK U,KUMAR P. Repurposing artemisinins as neuroprotective agents:a focus on the PI3k/Akt signalling pathway[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2023,396(4):593-605.
[61]陈如梦. 青蒿素通过激活 PI3K/AKT 通路改善 2 型糖尿病小鼠认知功能障碍[D]. 衡阳:南华大学,2019.
[62]GUO X Y,LEI M,MA G D,et al. Schisandrin a alleviates spatial learning and memory impairment in diabetic rats by inhibiting inflammatory response and through modulation of the PI3K/AKT pathway[J]. Mol Neurobiol,2024,61(5):2514-2529.
[63]冯晓帆,王艳杰,刘羽茜,等. 沉默 LncRNA MALAT1 对补脾益气法调节 DE 大鼠海马中 I-κB、IL-6 和 PI3K 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2022,40(10):151-155.
[64]高佳馨,王建波,薛亚楠,等. 基于 PI3K/Akt/GSK-3β 信号通路探讨七味白术散对糖尿病脑病大鼠认知功能障碍的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(3):10-17.
[65]LI W P,WANG R,HUANG W,et al. BuyangHuanwu Decoction attenuates cerebral vasospasm caused by subarachnoid hemorrhage in rats via PI3K/AKT/ENOS axis[J]. Open Life Sci,2022,17(1):735-743.
[66]崔巍. 经典名方补阳还五汤调节 PI3K/AKT 信号通路防治糖尿病脑病的机制研究[D]. 长春:长春中医药大学,2022.
[67]师林,柯斌,杨玉彬,等. 加味苓桂术甘汤联合限食对脾虚痰湿型糖尿病脑病大鼠海马组织 PI3K/Akt/mTOR 通路的影响[J]. 中药材,2018,41(5):1186-1190.
[68]袁有才,魏光明. 新葛根芩连汤对糖尿病大鼠海马 ZO-1 及 JIAM-1 蛋白表达的影响[J]. 陕西中医药大学学报,2019,42(6):78-79,91.
[69]袁有才,高碧峰,王飞,等. 新葛根芩连汤对糖尿病大鼠海马 PI3K/AKT/CREBmRNA 表达的影响[J]. 四川中医,2018,36(10):31-33.
[70]陈兰茹,马天宇,毛宏宇,等. 当归六黄汤质量标志物的发现及其作用机制解析研究[J]. 中国药事,2023,37(11):1296-1309.
[71]甘盼盼. 基于 IRS1/PI3K/Akt 信号通路探讨当归六黄汤对 2 型糖尿病认知功能障碍小鼠的作用及机制[D]. 武汉:湖北中医药大学,2022.
[72]丁瑞丛,王峰,徐晓玉,等. 涤痰汤加味方对血管性痴呆认知功能、相关炎性指标的改善及影响[J]. 中华中医药学刊,2024,42(7):96-100.
[73]周开俊,杨志宏,周悦,等. 涤痰汤治疗脑血管相关性疾病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(3):178-184.
[74]杨光磊,王国强,米佳,等. 涤痰汤糖尿病大鼠认知功能障碍的保护作用及机制[J]. 世界中医药,2019,14(5):1163-1167.
[75]徐萌,岳仁宋,杨茂艺,等. 基于 PI3K-Akt 途径探讨醒脑益智方对 2 型糖尿病认知功能障碍小鼠性激素及 Erα、Erβ 的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(6):2577-2580.

收稿日期:2025-10-21
作者简介:代晓鸽(1998-),女,河南洛阳人,硕士研究生,研究方向:中医药防治脑血管疾病。
通信作者:杨俊红(1971-),女,教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治脑血管疾病。E-mail:13838119371@163.com

编辑:吴楠