

· 文献综述 ·

益气活血类中药通过 PI3K/Akt 信号通路防治心肌梗死的研究进展

李赵陵¹ 白栋汉¹ 谭雨晴² 邵 祯² 张乐松¹ 李 军¹

(1. 中国中医科学院广安门医院心血管科, 北京 100053; 2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

【摘要】 PI3K/Akt 信号通路作为调控细胞增殖与凋亡的经典信号通路之一, 对促进心肌梗死后心肌组织修复及侧支循环的形成具有重要作用。益气活血类药物被广泛应用于心肌梗死患者的治疗, 疗效确切。既往研究表明, 益气活血类药物的药理作用与 PI3K/Akt 信号通路具有显著关联, 相关研究丰富了中医防治心血管疾病的科学内涵。

【关键词】 PI3K/Akt 信号通路; 心肌梗死; 益气活血; 中医药治疗

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.04.023

心肌梗死是全球死亡率最高的疾病之一, 2020 年的报告显示, 我国心肌梗死死亡率呈上升态势, 成为日益迫切的重大公共卫生问题^[1-2]。尽管经皮冠状动脉介入治疗可以大幅降低心肌梗死的死亡率, 然而心肌梗死后炎症反应、血流动力学障碍、神经激素调节、细胞因子活化等复杂的病理生理学变化, 引起组织稳态失调, 可导致心肌梗死后再狭窄、心室重构以及不可逆性心力衰竭的发生^[3-5]。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路生物学效应广泛, 对细胞的增殖分化、生长代谢、自噬凋亡等具有重要作用, 与心血管疾病的病程发展密切相关^[6-8]。本研究检索 2023 年 6 月前发表的益气活血类中药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗心肌梗死的相关文献, 以改善心肌损伤作用为切入点进行综述, 以期为中心肌梗死的临床中医治疗与中药药物研发提供参考。

1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K 是一种存在于真核生物内、能催化肌醇与磷脂酰肌醇的重要激酶。PI3K 具有多种亚型, 根据其不同特点可分为 I 类、II 类、III 类, 其中 I A 类是由 P85 调节亚基和 P110 催化亚基两条链组成的异源二聚体, 具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性, 是目前研究最为广泛的亚型^[9]。PI3K 是细胞

内一种重要的信号转导分子, 生长因子、激素、细胞因子等生物学信号可通过诱导 RAS 和 P110 直接激活 PI3K, 或使 PI3K 与具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体、连接蛋白受体相互作用, 使二聚体构象改变而激活, 催化 PIP2 转化为 PIP3^[10]。

AKT 是一种具有高度保守结构和功能的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是 PI3K 下游的关键靶点。AKT1 是 AKT 的亚型之一, 广泛表达于人体的心脏、脑与肺组织中^[11]。位于 AKT 氨基末端的 PH 结构域与 PIP3 结合后, AKT 构象改变, 暴露其 Ser473 和 Thr308 位点, 分别被细胞内磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 PDK2 和 PDK1 磷酸化, 实现 AKT 的完全激活^[12]。激活后的 AKT 可通过磷酸化其下游靶蛋白如 mTOR、eNOS、Caspase-9、NF- κ B 等, 促进细胞的生长分化、增殖与凋亡^[13-14]。

AKT 与不同底物结合会诱发不同的生物学效应, 如 AKT 可诱导 TSC2 蛋白的 939 位 Ser 和 1462 位 Thr 磷酸化, 抑制 TSC2 活性, 激活 mTOR, 促进肿瘤细胞的增殖^[15], FOXO 也可以被 AKT 磷酸化, 并被移出细胞核, 促进肿瘤细胞的增殖^[16]。癌症、心血管疾病、糖尿病、神经性疾病中均存在 PI3K/Akt 信号通路失调。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81973836;82074396);首都卫生发展科研专项重点攻关项目(2020-1-4151);中国中医科学院“优势病种-医院制剂-新药”研发专项(ZZ15-XY-CT-08)

作者简介: 李赵陵, 女, 33 岁, 硕士, 主治医师。研究方向: 中西医结合心血管疾病防治和研究。

通信作者: 李军, E-mail: gamyylj@163.com

引用格式: 李赵陵, 白栋汉, 谭雨晴, 等. 益气活血类中药通过 PI3K/Akt 信号通路防治心肌梗死的研究进展[J]. 北京中医药, 2024, 43(4): 429-433.

2 PI3K/Akt 信号通路改善心肌损伤

2.1 PI3K/Akt 信号通路与氧化应激

氧化应激反应是心肌损伤的重要环节, 心肌梗死后, 尤其是心肌缺血再灌注时会出现较强的氧化应激反应, 此时黄嘌呤氧化酶 (XO)、非偶联内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)、NADPH 氧化酶等迅速增多、线粒体电子传递链损伤、中性粒细胞呼吸爆发等事件引起活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平激增^[17-18]。过量的 ROS 攻击细胞膜脂质, 使细胞膜流动性降低, 钙离子通道大量开放加重细胞内钙离子超载, 最终导致心肌细胞线粒体损伤, 诱导促凋亡因子的释放。此外, ROS 可与蛋白质及核酸发生反应, 破坏蛋白质与 DNA 的结构与功能, 导致细胞坏死与凋亡^[19-20]。

益母草碱是活血调经药益母草的主要活性成分, 研究^[21]发现益母草碱可以通过激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路, 提高 H₂O₂ 诱导的 HUVECs 细胞氧化应激模型的细胞活力, 下调细胞内 ROS、MDA、LDH 的生成, 改善氧化应激对细胞的损伤, 抑制细胞凋亡。血红素加氧酶 1 (HO-1) 是人体中一种重要的抗氧化防御酶, 可以促进含铁血红素与氧气的释放与结合, 并催化血红素分解代谢。细胞受到缺氧、细胞因子等刺激下, 可上调 HO-1 表达, 抵抗氧化应激反应。抑制 PI3K/Akt 信号通路可降低 HO-1 的活性^[22], 而这一现象可能是 PI3K/Akt 信号通路被抑制后影响 Nrf2 核移位的结果^[23]。

2.2 PI3K/Akt 信号通路与炎症

炎症反应是心肌梗死后一个复杂的动态过程, 涉及 TLR、NF- κ B 信号通路以及补体系统激活等事件^[24]。心肌梗死后数小时内, 固有免疫途径触发剧烈的炎症反应, 促使单核细胞吞噬坏死的心肌细胞及基质, 随后大量单核细胞与吞噬细胞被募集, 分泌生长因子, 活化心肌成纤维细胞与内皮细胞, 分泌细胞外基质蛋白形成瘢痕组织, 保持心肌组织形态的完整性, 避免心脏破裂、恶性室颤等不良事件的发生。而过度的炎症反应则会导致心肌细胞早期基质成分被过度吞噬, 心室壁变薄, 长时间的炎症反应则又会导致胶原过度沉积, 限制室壁运动, 降低心功能, 诱发心力衰竭。因此, 调节心肌梗死后炎症反应是避免心血管不良事件与恢复患者心功能水平的重要途径^[25]。

人参由于其益气养血之功, 临床中被广泛用于心肌梗死后的治疗。研究发现, 人参皂苷 Rb1

可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 降低脂多糖诱导的心肌细胞中炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF α 的表达, 保护心肌细胞。NF- κ B 是 PI3K/Akt 信号通路的下游, NF- κ B 作为转录因子, 被 AKT 磷酸化激活后转移到细胞核, 调节特定核酸序列的编码、翻译, 释放 IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子, 激活炎症反应^[26]。羽扇豆醇可以通过 TLR/PI3K/Akt 信号通路抑制 NF- κ B p65 核转位, 降低炎症因子的表达, 延缓心室重构^[27]。此外, PI3K/Akt 信号通路对炎症反应中巨噬细胞的分化具有重要影响。M1 型巨噬细胞在心肌梗死初期主要扮演吞噬坏死组织与细胞碎片的作用, 而 M2 型巨噬细胞则主要在心肌梗死后期大量出现, 促进组织修复, 抑制炎症反应继续发生^[28]。AKT 可以聚合炎症与代谢信号, 激活巨噬细胞, 并调节表型转化, 调节细胞自噬与代谢功能^[29]。

2.3 PI3K/Akt 信号通路与细胞凋亡

心肌细胞凋亡是心肌梗死后细胞死亡的主要方式之一。细胞内 Bax 是人体中重要的促凋亡蛋白, 而 Bcl-2 作为原癌蛋白则可以抑制细胞凋亡, 当细胞受到凋亡信号后, Bax 与 Bcl-2 结合形成异二聚体, 增强细胞中线粒体膜的通透性, 诱发细胞凋亡^[30]。胱天蛋白酶通常被认为是细胞凋亡的特异性标志, 是细胞凋亡过程中的关键环节, 胱天蛋白酶-3 (Caspase-3) 活化后可降解 Bcl-2, 并以活性酶的形式裂解 DNA 损伤修复相关酶, 切割 DNA, 令与细胞结构、细胞周期等关键蛋白失活, 从而促进细胞凋亡^[31]。

PI3K/Akt 信号通路对抑制细胞凋亡具有重要作用, AKT 可磷酸化细胞中促凋亡蛋白 Bax 的 Ser126/Ser112 残基, 阻止 Bax 与 Bcl-2 的相互作用, 使游离的 Bcl-2 发挥抑制细胞凋亡的作用^[32]。热休克蛋白衍生肽 HSP-17 可以抑制心肌细胞氧化应激后诱发的细胞凋亡, 而这一现象可以被 PI3K/Akt 的典型抑制剂 LY294002 所消除^[33]。PTEN 是 PI3K/Akt 信号通路的主要上游调控分子, 可以使 PIP3 去磷酸化, 负向调控 PI3K/Akt 信号通路^[34]。WEN Z 等^[35]发现, 骨髓间充质干细胞来源的外泌体 miRNAs 可以靶向抑制 PTEN 的表达, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 减少缺氧环境下 H9c2 细胞的凋亡。

2.4 PI3K/Akt 信号通路与血管新生

心肌梗死后, 梗死边缘区中的血管通透性增加, 细胞外基质逐渐降解以促进内皮细胞向外延

伸,以“出芽”的方式形成新生血管,小血管的新生以及侧支循环的早期建立,能够一定程度恢复心肌血氧供应。在此过程中,内皮祖细胞(EPCs)由骨髓动员至血管损伤部位,分化为成熟的内皮细胞,并分泌血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1(HIF-1)以促进血管修复与再生。

PI3K/Akt信号通路的激活在血管新生中具有重要作用。当机体血管受到损伤时,PI3K/Akt信号通路被激活,磷酸化转录调节因子SP1的Thr453与Thr739,SP1与VEGF启动子结合,促进VEGF表达^[36]。此外,AKT还可以磷酸化一氧化氮合酶(NOS)上Ser1177位点,促进血管内皮细胞的迁移^[37-38]。先前研究发现,益气药代表黄芪中的有效成分黄芪甲苷可以通过下调HUVEC细胞中PTEN水平,激活PI3K/Akt信号通路,升高VEGF表达,促进HUVEC细胞管腔形成^[39]。研究^[40]发现,从心梗小鼠模型中分离出的原代内皮细胞中VEGF与miRNA-26a-5p明显下调,PTEN表达明显升高,而通过在HUVEC细胞中转染miRNA-26a-5p,细胞中ET-1、TXA2和AngII明显上调,抑制miRNA-26a-5p后p-Akt表达下降,说明miRNA-26a-5p可以靶向调控PTEN/PI3K/Akt信号通路,促进血管新生。

3 PI3K/Akt信号通路是益气活血类中药的重要靶点

本课题组前期通过临床研究发现,自拟益气活血方稳心汤可以有效地降低硝酸甘油使用量,降低患者血清中hs-CRP、LDL水平,减少不良心脑血管事件发生率,尤其可减少非致死性心肌梗死的发生^[41]。沈建平^[42]使用由生黄芪、紫丹参、红景天等9味药自拟的益气活血方对21位急性ST段抬高型心肌梗死患者进行为期12周的干预,结果发现相较于西药组,益气活血方可明显改善患者中医证候积分,并通过心脏磁共振成像技术(CMR)发现益气活血方能降低患者ECV和T1值,抑制心肌梗死后纤维化进程,避免心脏不可逆重塑的发生。

PI3K/Akt信号通路是益气活血类中药发挥作用的重要靶点之一。芪参益气滴丸可以激活PI3K/Akt信号通路,在急性心肌缺血再灌注损伤的时候发挥心肌保护作用^[43]。麝香保心丸可以通过激活巨噬细胞释放VEGF- α 等促血管生成因子来显著增加

内皮细胞中与血管生成相关的mRNA和蛋白质的表达,最终导致血管内皮细胞增殖、迁移和新生血管形成,对心肌梗死后血管新生具有重要作用^[44],该现象与麝香保心丸激活PI3K/Akt信号通路有关。PI3K/Akt作为经典的抑制细胞凋亡、促进细胞增殖的信号通路,被发现是益气活血类中药的有效作用靶点。黄芪甲苷可以激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,降低心肌细胞缺氧/复氧模型的自噬水平,减小心肌细胞损伤^[45];丹参的有效成分丹酚酸B能够改善大鼠心肌缺血再灌注(I/R)损伤,提高大鼠心功能,减少心肌梗死面积,降低心肌损伤标志物的表达,抑制炎症反应与细胞凋亡,这一作用可能与丹酚酸B激活PI3K/Akt信号通路并抑制高迁移率组蛋白(HMGB1)的表达相关^[46];四氢姜黄素(THC)是姜黄有效成分姜黄素的主要氢化代谢产物,体内实验证明,THC能够降低心肌梗死大鼠的心肌梗死面积与细胞凋亡程度,通过体外实验,THC可抑制心肌细胞缺氧/复氧后乳酸脱氢酶的释放,并提高超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)活性,降低丙二醛(MDA)水平,降低细胞内Bax/Bcl-2比值和cleaved-caspase3水平,而PI3K抑制剂LY294002和mTOR抑制剂雷帕霉素却可消除上述影响,证明THC可通过部分激活PI3K/Akt/mTOR信号通路有效抑制缺氧/复氧对心肌细胞造成的损伤^[47]。

4 小结

PI3K/Akt信号通路是细胞中经典的信号通路之一,是抗细胞凋亡及促进细胞增殖的重要开关,对心肌梗死后心脏功能的恢复具有重要作用,与抗心肌细胞凋亡、抑制炎症反应、降低氧化应激水平、改善细胞自噬、促进血管新生、抑制心肌纤维化等过程密切相关。因此,深入研究PI3K/Akt信号通路对改善心肌梗死后心肌损伤具有重要意义。近年来,随着对中医药的基础与药理研究不断深入,越来越多的中药单体被发现可多环节、多靶点、多信号通路参与防治心肌梗死。益气活血法作为治疗心肌梗死的主要治则,益气活血类中药在提高患者心肌梗死后心脏功能、延缓心肌梗死后心室重构、预防心力衰竭发生的过程中优势明显,大量研究证明PI3K/Akt信号通路在上述过程中发挥重要作用。然而益气活血类中药体系庞大,有效成分复杂,中药复方作用机制不明确,是限制中医药研究发展的瓶颈。因此,将现代基

基础研究及中医传统特色相结合,明确中药治疗心肌梗死的作用机制,是今后的研究重点。

参考文献

- [1] HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American college of cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):876-894.
- [2] 胡盛寿, 王增武. 《中国心血管健康与疾病报告2022》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(7):577-600.
- [3] MARTYNIAK A, TOMASIK PJ. A new perspective on the renin-angiotensin system[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 13(1):123-128.
- [4] ONG SB, HERNÁNDEZ-RESÉNDIZ S, CRESPO-AVILAN GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186:73-87.
- [5] TILEA I, VARGA A, SERBAN RC. Past, present, and future of blood biomarkers for the diagnosis of acute myocardial infarction-promises and challenges[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(5):23-34.
- [6] GHAFOURI-FARD S, KHANBABAPOUR SASI A, HUSSEN BM, et al. Interplay between PI3K/AKT pathway and heart disorders[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10):9767-9781.
- [7] 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):131-138.
- [8] QIN W, CAO L, MASSEY IY. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(11):4045-4059.
- [9] FRUMAN DA, CHIU H, HOPKINS BD, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. *Cell*, 2017, 170(4):605-635.
- [10] YANG J, NIE J, MA X, et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):26.
- [11] HERS I, VINCENT EE, TAVARÉ JM. Akt signalling in health and disease[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10):1515-1527.
- [12] HUA H, ZHANG H, CHEN J, et al. Targeting Akt in cancer for precision therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):128.
- [13] XIA P, XU XY. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells: from basic research to clinical application[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(5):1602-1609.
- [14] POMPURA SL, DOMINGUEZ-VILLAR M. The PI3K/AKT signaling pathway in regulatory T-cell development, stability, and function[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 79(6):1019-1031.
- [15] NATHAN N, KEPPLER-NOREUIL KM, BIESECKER LG, et al. Mosaic disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 signaling pathway[J]. *Dermatol Clin*, 2017, 35(1):51-60.
- [16] ZHANG M, ZHANG X. The role of PI3K/AKT/FOXO signaling in psoriasis[J]. *Arch Dermatol Res*, 2019, 311(2):83-91.
- [17] AIMO A, CASTIGLIONE V, BORRELLI C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(5):494-510.
- [18] SONGBO M, LANG H, XINYONG C, et al. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 307:41-48.
- [19] JAIN AK, MEHRA NK, SWARNAKAR NK. Role of antioxidants for the treatment of cardiovascular diseases: challenges and opportunities[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(30):4441-4455.
- [20] ORNELLAS FM, ORNELLAS DS, MARTINI SV, et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy accelerates renal ischemia-reperfusion injury recovery by modulating inflammatory, antioxidant and apoptotic related molecules[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5):1736-1752.
- [21] LIAO L, GONG L, ZHOU M, et al. Leonurine ameliorates oxidative stress and insufficient angiogenesis by regulating the PI3K/Akt-eNOS signaling pathway in H₂O₂-induced HUVECs[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021:9919466.
- [22] KU HC, LEE SY, YANG KC, et al. Modification of caffeic acid with pyrrolidine enhances antioxidant ability by activating AKT/HO-1 pathway in heart[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148545.
- [23] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. *J Adv Res*, 2021, 34:43-63.
- [24] 刘雪岩, 李成花, 杨萍. 炎症反应在心梗后心衰发病过程中的作用研究进展[J]. *分子影像学杂志*, 2017, 40(1):81-84.
- [25] FRANGOIANNIS NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling[J]. *Nat Rev*

- Cardiol, 2014, 11(5):255-265.
- [26] 朱志扬, 葛然, 杨露露. 人参皂苷 Rb1 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路保护脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(7):823-826.
- [27] LI D, GUO YY, CEN XF, et al. Lupeol protects against cardiac hypertrophy via TLR4-PI3K-Akt-NF- κ B pathways[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(8):1989-2002.
- [28] 陈浥尘, 陈广洁, 陈红. M1/M2 型巨噬细胞与心血管疾病关系的研究进展[J]. 现代免疫学, 2015, 35(6):507-510.
- [29] VERGADI E, IERONYMAKI E, LYRONI K, et al. Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization[J]. J Immunol, 2017, 198(3):1006-1014.
- [30] YIN J, HU L, HAN X, et al. MiR-18a-5p aggravates homocysteine-induced myocardial injury via autophagy[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2023, 48(1):24-33.
- [31] BEROSKE L, VAN DEN WYNGAERT T, STROOBANTS S, et al. Molecular imaging of apoptosis: the case of caspase-3 radiotracers[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8):88-99.
- [32] PAHLAVANI HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:950927.
- [33] CHEN X, ZHANG H, FENG M, et al. A novel peptide HSP-17 ameliorates oxidative stress injury and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by activating the PI3K/Akt pathway[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(24):1357.
- [34] MCLOUGHLIN NM, MUELLER C, GROSSMANN TN. The therapeutic potential of PTEN modulation: targeting strategies from gene to protein[J]. Cell Chem Biol, 2018, 25(1):19-29.
- [35] WEN Z, MAI Z, ZHU X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate cardiomyocyte apoptosis in hypoxic conditions through microRNA144 by targeting the PTEN/AKT pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):36.
- [36] LU JM, ZHANG ZZ, MA X, et al. Repression of microRNA-21 inhibits retinal vascular endothelial cell growth and angiogenesis via PTEN dependent-PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in diabetic retinopathy[J]. Exp Eye Res, 2020, 190:107886.
- [37] CHENG Y, JIANG S, HU R, et al. Potential mechanism for endothelial progenitor cell therapy in acute myocardial infarction: Activation of VEGF-PI3K/Akt-NOS pathway[J]. Ann Clin Lab Sci, 2013, 43(4):395-401.
- [38] 耿军辉, 张丽军, 王亚丽, 等. PI3K/Akt 信号通路在肿瘤血管新生的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(9):1462-1466.
- [39] 程嵩奕. 黄芪甲苷调控 PTEN/PI3K/Akt 信号通路介导心肌梗死后血管新生与心肌保护的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2018.
- [40] JING R, ZHONG QQ, LONG TY, et al. Downregulated miRNA-26a-5p induces the apoptosis of endothelial cells in coronary heart disease by inhibiting PI3K/AKT pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11):4940-4947.
- [41] 李军, 张振鹏, 熊兴江, 等. 稳心汤治疗不稳定性心绞痛的随机对照研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4):154-158.
- [42] 张丞波, 张苏洁, 杨月东, 等. 益气活血方对急性 ST 段抬高型心肌梗死后心力衰竭患者心肌纤维化的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(2):111-117.
- [43] 何贵新, 肖婷, 秦伟彬, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨芪参益气滴丸改善心肌缺血再灌注损伤的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(9):762-768.
- [44] ZHANG J, CUI Q, ZHAO Y, et al. Mechanism of angiogenesis promotion with Shexiang Baoxin Pills by regulating function and signaling pathway of endothelial cells through macrophages[J]. Atherosclerosis, 2020, 292:99-111.
- [45] ZHANG B, MA Q, MA FZ, et al. Astragaloside IV's therapeutic effect on myocardial infarction via affecting autophagy and the mechanism study[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2021, 52(2):222-228.
- [46] LIU H, LIU W, QIU H, et al. Salvianolic acid B protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury in rats via inhibiting high mobility group box 1 protein expression through the PI3K/Akt signalling pathway[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2020, 393(8):1527-1539.
- [47] CHEN X, XIE Q, ZHU Y, et al. Cardio-protective effect of tetrahydrocurcumin, the primary hydrogenated metabolite of curcumin in vivo and in vitro: Induction of apoptosis and autophagy via PI3K/AKT/mTOR pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 911:174495.

Advances in research on prevention and treatment of myocardial infarction through PI3K/Akt signaling pathway with Chinese herbal medicines for nourishing Qi and activating blood

LI Zhaoling, BAI Donghan, TAN Yuqing, SHAO Zhen, ZHANG Lesong, LI Jun

(收稿日期:2023-09-13)