

中药调控PI3K/Akt信号通路改善认知障碍的研究进展

刘菲菲^{1,2}, 钟艳^{1,2}, 陈丽萍², 常熙雯², 李文斌², 王荣^{2*}

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000;

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 兰州 730050)

[摘要] 认知障碍是指大脑的海马、皮层等部位出现异常,表现为学习、记忆、注意力等认知能力下降。随着人们的工作压力和不良生活习惯的愈发严重,认知障碍发生率越来越高,严重影响人们的正常生活。目前改善认知障碍的西药存在胃肠道反应和锥体外系反应等不良反应。因此,开发一种不良反应相对较小的药物具有重要意义。中药发挥药效作用具有“多成分、多途径、多靶点”的特点,不良反应发生率相对较小。研究表明认知障碍发病原因与大脑皮层和海马体神经元氧化应激反应、炎症反应、凋亡、自噬等过程密切相关。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路是一条在传导细胞内外信号方面起重要作用的传导通路,在调节细胞炎症、凋亡、自噬等方面发挥着重要作用。中药单体、中药提取物、中药复方通过调控PI3K/Akt信号通路发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡、调节自噬等作用,达到改善认知障碍的目的。该篇综述先总结PI3K/Akt信号通路的组成与调控过程,后论述其通过改善神经元氧化应激、炎症反应、凋亡与自噬等过程而改善认知障碍的研究进展,最后对近年来中药单体、中药提取物、中药复方调控该信号通路改善认知障碍的研究现状进行总结,为后期认知障碍相关中药新药的研究提供理论依据。

[关键词] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路; 认知障碍; 中药

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)07-0281-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20232141 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231220.1605.011>

[网络出版日期] 2023-12-21 12:10:37

Regulating PI3K/Akt Signaling Pathway by Traditional Chinese Medicine to Improve Cognitive Impairment: A Review

LIU Feifei^{1,2}, ZHONG Yan^{1,2}, CHEN Liping², CHANG Xiwen², LI Wenbing², WANG Rong^{2*}

(1. *Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;*

2. *940th Hospital, PLA Joint Logistic Support Force, Lanzhou 730050, China*)

[Abstract] Cognitive impairment refers to the abnormality of the hippocampus, cortex and other parts of the brain, which is manifested by the decline of cognitive abilities such as learning, memory and attention. With the increase in people's work pressure and bad living habits, the incidence of cognitive impairment is getting higher and higher, which seriously affects people's normal life. However, there are adverse reactions such as gastrointestinal reactions and extrapyramidal reactions in Western drug treatment for cognitive impairment. Therefore, the development of a drug with relatively minimal adverse reactions is of great significance. Traditional Chinese medicine (TCM) has the characteristics of "multi-component, multi-pathway and multi-target", and the incidence of adverse reactions is relatively low. Studies have shown that the pathogenesis of cognitive impairment is closely related to oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy and other

[收稿日期] 2023-09-24

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82173738);兰州市科技局项目(2023-2-62);甘肃省自然科学基金项目(20JR5RA594);第九四〇医院院内课题民用项目(2021yxky043)

[第一作者] 刘菲菲,在读硕士,从事中药药理毒理与安全性评价研究,E-mail:1595168346@qq.com

[通信作者] *王荣,教授,博士生导师,从事中药药理毒理与安全性评价研究,E-mail:wangrong-69@163.com

processes of neurons in the cerebral cortex and hippocampus. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (Akt) signal pathway plays an important role in the transmission of intracellular and intracellular signals, and in the regulation of cellular inflammation, apoptosis, autophagy, etc. TCM monomers, TCM extracts, and TCM compounds exert anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptotic and autophagy regulation effects by regulating the PI3K/Akt signaling pathway to improve cognitive impairment. This review first summarized the composition and regulatory process of the PI3K/Akt signaling pathway, and then discussed the research progress on the improvement of cognitive impairment through the improvement of oxidative stress, inflammation, apoptosis and autophagy of neurons. Finally, the recent research status of the regulation of this signaling pathway by TCM extracts, TCM monomers and TCM compounds to improve cognitive impairment was summarized. This study provides a theoretical basis for the future study of new TCM related to cognitive impairment.

[Keywords] phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (Akt) signal pathway; cognitive impairment; Traditional Chinese medicine

自然衰老及病理状态的慢性疾病如高血压、糖尿病、阿尔茨海默病均会诱导机体出现认知障碍。认知障碍主要是大脑中的海马体神经元发生病变,出现如突触可塑性降低、神经元过度凋亡、炎症等病理变化^[1]。传统的观点认为认知障碍和神经元或血管受损有关。但最近新提出的“神经血管单元”概念将神经元和神经元局部的血管联系起来,认为认知障碍是神经元和血管相互作用的结果,并不是单一作用的结果,神经元可调节大脑局部血流量,而局部血流量影响神经元的信号传递^[2]。

脑源性神经营养因子(BDNF)是体内含量最多的神经营养因子,可调节神经元突触可塑性,是评价认知能力的细胞因子^[3]。BDNF在脑内激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路,激活的该信号通路增加 γ 氨基丁酸(GABA)受体的磷酸化和齿状回颗粒细胞的存活,这是保证促进突触强度和可塑性以改善认知的2个过程^[4]。此外,PI3K/Akt信号通路的活化可以促进神经元分化,参与长时程增强(LTP)作用等突触可塑性过程,从而影响了学习和记忆功能^[5]。PI3K/Akt信号通路的异常表达可导致 β 淀粉样蛋白(A β)沉积、神经元损伤和炎症反应,出现认知障碍。

目前关于认知障碍的病因主要有大脑皮层和海马体神经元过度凋亡、自噬及发生炎症和氧化应激反应等。PI3K/Akt信号通路在细胞炎症、氧化应激、凋亡、自噬等方面发挥重要作用。本文综述了中药调控PI3K/Akt信号通路改善认知障碍的研究进展。

1 PI3K/Akt信号通路概述

PI3K是一种脂质激酶,包括I类亚型(PI3K α 、

β 、 γ 、 δ)、II类亚型(PI2KC21 α 、 β 、 γ)和III类亚型。I类亚型由一个调节亚基(p85)和一个催化亚基(p110)组成,是一种异二聚体酶,可将肌醇磷脂的3'-OH基团磷酸化。I类亚型又被分为IA类和IB类,其中IA类研究较多。IA类可通过与酪氨酸残基上的受体相结合而达到传递生物信号的作用^[6]。Akt是PI3K主要的下游效应分子,包括Akt1(PKB α)、Akt2(PKB β)和Akt3(PKB γ)3种丝氨酸-苏氨酸激酶,Akt1的表达部位不具有特异性,Akt2主要分布于肝脏和骨骼肌,Akt3在大脑和睾丸中表达较多^[7-8]。

PI3K/Akt信号通路是一条在传导细胞内外信号方面起重要作用的传导通路,由PI3K和Akt等关键分子组成。该通路在细胞外信号分子(如生长因子、激素等)的刺激下,活化受体酪氨酸激酶(RTK)或G蛋白偶联受体(GPCR)后,细胞内的PI3K被激活并使其底物磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)转变为磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3),PIP3作为重要的第二信使,能够激活PDK1激酶对Akt的磷酸化,磷酸化的Akt调节多个下游效应器,包括调控细胞周期、增殖、凋亡和代谢等重要生物学过程。Akt能够直接磷酸化和调控多种蛋白质,如核因子E₂相关因子2(Nrf2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)复合物等。

总之,PI3K/Akt信号通路在调节细胞增殖、凋亡和代谢等方面发挥着重要作用。异常表达的PI3K/Akt信号通路与多种疾病的发生和发展(如阿尔茨海默病、糖尿病等)密切相关,因此,该通路被广泛研究,并作为疾病治疗的潜在靶点^[9]。中药调控PI3K/Akt信号通路机制图见增强出版附加材料。

2 PI3K/Akt信号通路与认知障碍的关系

PI3K/Akt信号通路与认知障碍密切相关,主要参与氧化应激、炎症反应、自噬和凋亡、血液循环和血管生成等过程。

2.1 氧化应激 机体在代谢过程中会产生自由基,自由基的强氧化性损害机体的组织和细胞,引发衰老和各种慢性疾病。自由基在细胞内通常被抗氧化系统清除,称为抗氧化。但是,当自由基的产生超过机体的清除能力时,将会损伤大脑海马体神经元,导致认知功能障碍。激活的PI3K/Akt通路可以解离Nrf2和Kelch样ECH关联蛋白1(KEAP1),核内Nrf2与抗氧化反应元件(ARE)结合,启动多种抗氧化酶如血红素加氧酶-1(HO-1)和还原型辅酶Ⅱ的转录,加速自由基的清除,从而维持细胞氧化还原稳态^[10]。

研究表明,低氧暴露可导致氧化应激反应而出现认知障碍,激活PI3K/Akt信号通路可通过减轻氧化应激反应而发挥保护海马体和神经元,改善认知障碍^[11]。Morris水迷宫试验研究表明,人参茎叶总皂苷可激活PI3K/Akt信号通路而降低ICR小鼠血清和脑组织中丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)含量,增加谷胱甘肽(GSH)含量,通过抗氧化作用改善东莨菪碱诱导的认知障碍^[12]。

2.2 神经炎症 缺血、缺氧以及机体的外周炎症可引起脑组织神经炎症。神经炎症影响认知水平主要有以下2方面原因:神经炎症可使BDNF通路失调,导致树突棘丢失和细胞凋亡,诱发认知障碍^[13];PI3K和Akt的磷酸化表达水平降低时,促炎性小胶质细胞的TLR4被活化,炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、环氧合酶-2(COX-2)的含量增加,导致神经元损伤,影响突触信息传递,出现认知能力下降^[4]。

PI3K δ 和PI3K γ 参与机体的炎症反应^[14]。PI3K γ 在免疫应答的调节中发挥重要作用;PI3K δ 通过激活T细胞、B细胞、IgE受体来调节炎症反应^[15]。一方面,髓细胞触发受体2(TREM2)是属于免疫球蛋白超家族的一种跨膜受体,可与多种配体结合,促进巨噬细胞吞噬和抗炎基因表达。PI3K/Akt信号通路参与TREM2过程减轻神经炎症,改善认知障碍^[16]。另一方面,激活的PI3K/Akt信号通路可调节小胶质细胞从促炎的M1表型变为抗炎的M2表型,增加抗炎因子IL-1ra、IL-10和干扰素- β (IFN- β)的表达水平,降低促炎细胞因子IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-8的表达水平,抑制神经炎症,改善认知障碍^[17]。

四逆汤由当归、芍药、甘草、通草、桂枝、细辛、生姜、吴茱萸、大枣组成,可通过激活PI3K/Akt信号通路降低术后患者血清中IL-6和TNF- α 水平,通过抗炎作用改善认知障碍^[18]。

2.3 神经元自噬 细胞自噬是指细胞利用溶酶体将细胞内受损的细胞器和大分子物质进行降解并循环利用的过程。自噬是细胞的保护机制,有利于维持细胞稳态,过低或过高水平的细胞自噬都将影响机体的正常机能。海马神经元自噬过程异常时,神经元细胞稳态被破坏,机体的认知功能受到影响。激活PI3K/Akt信号通路可调节神经元细胞自噬,减轻脑内异常沉积蛋白A β 对神经元的损害,改善认知水平^[19]。Morris水迷宫试验研究表明,三七茎叶皂苷可通过激活PI3K/Akt信号通路减少睡眠剥夺的C57BL/6小鼠海马神经元自噬体数量,增加Beclin1、LC3和p62的表达,改善受损海马神经元,通过调节神经元自噬改善认知障碍^[20]。

2.4 神经元凋亡 神经元凋亡是由基因决定的神经元自主有序的死亡过程,对神经系统的生长发育具有重要的意义。当神经元过度凋亡时,会出现各种精神类疾病,并出现认知障碍。一方面,PI3K/Akt通路可维持细胞膜的完整性,防止神经元细胞膜上磷脂酰丝氨酸外翻而发挥抗细胞凋亡作用。另一方面,Akt被磷酸化后,激活下游的蛋白,产生抗凋亡因子如B细胞淋巴瘤(Bcl)-2和Bcl-xL。此外,活化的Akt可通过磷酸化叉头框蛋白3a(FoxO3a)的多个Ser/Thr残基,使其与细胞质中磷酸丝氨酸/苏氨酸结合蛋白14-3-3结合而滞留在细胞质中,因而使FoxO3a不能进入核内使凋亡基因转录,导致细胞凋亡减弱而抑制神经元凋亡^[21]。补阳还五汤由生黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花组成,可升高SD大鼠Bcl-2蛋白表达量,降低Bcl-2相关X蛋白(Bax)和胱天蛋白酶-3(Caspase-3)蛋白的表达,激活PI3K/Akt信号通路,通过抑制海马神经元凋亡而改善糖尿病引起的认知障碍^[22]。

2.5 血液循环和血管生成 PI3K/Akt通路的异常表达会造成血脑屏障通透性改变、脑血管内皮细胞损伤、脑组织梗死和出血等,影响正常的能量供应,导致神经系统对信息的获取、处理、传递出现问题,出现认知障碍^[23]。因此,通过调控PI3K/Akt通路可改善血脑屏障通透性、受损血管或脑组织血流量,进而改善认知功能^[24]。PI3K对血管的正常发育有重要影响,若编码PI3K的基因发生异常,可影响血管损伤后的修复和再生^[25]。PI3K/Akt信号通路可

调控内皮祖细胞改善脑组织血管疾病,改善认知障碍^[26-27]。新加葛根芩连汤由葛根、黄连、黄芩、石斛、熊胆粉、三七粉组成,可增加SD大鼠Occludin、ZO-1、Claudin-5蛋白表达,增加EPCs含量,减少HIF-1 α 、VEGF mRNA的表达量,增加CD34的表达量,激活PI3K/Akt信号通路,通过改善血液循环和血管生成而改善认知障碍^[28]。

2.6 糖代谢 葡萄糖可通过血脑屏障的葡萄糖转运蛋白进入脑组织给大脑供能。血糖过高或过低均会影响大脑的认知水平^[2]。当机体处于高血糖时,细胞代谢葡萄糖的能力下降,细胞内葡萄糖聚集,导致细胞出现能量代谢障碍。长期的葡萄糖聚集导致细胞A β 积累和Tau蛋白过度磷酸化,PI3K/Akt信号通路被抑制,使海马、额叶等认知相关的大脑区域神经元结构和功能受损,加剧神经退行性改变,引发认知障碍。研究表明,降糖药物如二甲双胍除了降低血糖外,还可调控脑组织的代谢和再生,保护神经,改善认知障碍^[29]。PI3K/Akt信号通路可促进胰岛素对葡萄糖的摄取与储存,促进糖原合成和糖酵解。激活PI3K/Akt信号通路可改善由血糖升高所致的认知障碍^[30]。研究表明,橄榄苦苷可降低SD大鼠糖尿病模型的空腹胰岛素水平、降低胰岛素抵抗指数,激活PI3K/Akt信号通路,通过调节糖代谢改善认知障碍^[31]。

基于上述各种细胞代谢途径,中药单体、中药提取物、中药复方通过PI3K/Akt通路治疗认知障碍的研究现状如下。

3 中药通过介导PI3K/Akt信号通路治疗认知障碍

3.1 中药单体

3.1.1 黄酮类 松果菊苷是从管花肉苁蓉中提取得到的一种黄酮类化合物。通过Morris水迷宫试验和筑巢试验表明,松果菊苷可降低小鼠大脑皮层中ROS的表达量,升高SOD的表达量,抑制TNF- α 和IL-1 β 的表达,减少GP91和8-羟基-2'-脱氧鸟苷的表达量,激活PI3K/Akt信号通路。结果表明松果菊苷可通过抗炎和抗氧化途径改善APP/PS1小鼠的认知障碍^[32]。毛蕊异黄酮是源于黄芪的一种黄酮类化合物。通过Morris水迷宫实验、被动回避实验和运动协调实验表明,毛蕊异黄酮可升高小鼠SYN-38、PSD-95和BDNF的表达量,降低MDA含量,升高SOD和GSH-Px水平,降低大脑皮层AChE活性,激活PI3K/Akt通路,通过抗氧化和改善突触可塑性而改善链脲佐菌素(STZ)诱导的小鼠认知障碍模型^[33]。表没食子儿茶素没食子酸酯是没食子

儿茶酚与没食子酸形成的酯,属于类黄酮类化合物。表没食子儿茶素没食子酸酯通过抗炎、抗神经元凋亡、激活PI3K/Akt通路发挥神经保护作用而改善SD大鼠慢性脑低灌注引起的认知障碍^[34]。

3.1.2 糖类和苷类 枸杞多糖(由阿拉伯糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、木糖、鼠李糖6种单糖组成)具有调节免疫、抗氧化、保护神经的作用。直线加速器电子线可造成放射性脑损伤,导致神经系统损伤而出现认知障碍。枸杞多糖可改善放射性脑损伤SD大鼠的神经元形态,减少海马组织中MDA的含量,增加SOD和GSH-Px的水平,升高Bcl-2的表达量,降低Bax和Caspase-3的表达量,激活PI3K/Akt信号通路,抑制海马神经元的凋亡,改善认知障碍^[35]。黄秋葵多糖(由木糖、甘露糖、鼠李糖、葡萄糖、果糖、半乳糖及阿拉伯糖组成)具有调节免疫、抗氧化、降血脂、降血糖的作用。黄秋葵多糖可通过PI3K/Akt信号通路改善由A β_{1-42} 导致的小鼠认知障碍模型。修复受损的海马神经元^[36]。此外,党参多糖、当归多糖、黄芪多糖等均可改善小鼠的认知障碍,是否也通过调控PI3K/Akt信号通路有待研究^[37-38]。橄榄苦苷是从油橄榄树的叶子提取得到的裂环烯醚萜苷类化合物。通过Morris水迷宫试验研究表明,橄榄苦苷可降低大鼠海马组织的IL-1 β 和TNF- α 水平,降低MDA和髓过氧化物酶抗体(MPO)的表达,增加SOD的表达量,激活PI3K/Akt信号通路。表明橄榄苦苷通过抗炎、抗氧化、改善糖代谢等途径改善STZ诱导的糖尿病大鼠认知障碍^[39]。

3.1.3 生物碱类 甜菜碱也称三甲基甘氨酸,是源于地骨皮、枸杞子等中药中的季铵型生物碱。通过Y迷宫实验和Morris水迷宫实验研究表明,甜菜碱可降低血清和海马中的TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平,降低MDA表达,增加SOD的表达,激活PI3K/Akt信号通路,通过抗炎和抗氧化改善STZ诱导的糖尿病大鼠认知障碍^[40]。

3.1.4 香豆素类 白花前胡丙素是源于白花前胡的香豆素类成分。通过新物体识别试验和Morris水迷宫试验表明,白花前胡丙素可增强神经元之间的LTP作用,激活PI3K/Akt信号通路而改善STZ诱导的小鼠的认知障碍^[5]。

3.1.5 其他类化合物 DL-3-正丁基苯酚是一种从芹菜种子中提取的苯酚类化合物。通过Morris水迷宫实验研究表明,DL-3-正丁基苯酚可逆转db/db小鼠的海马神经元缺失和细胞边界模糊,增加突触

相关蛋白的表达,减少Caspase-3、Bax和增加Bcl-2的表达量,增加SOD和降低MDA的水平,激活PI3K/Akt信号通路,表明DL-3-正丁基苯酞可通过抗凋亡和抗氧化保护海马神经元而改善认知^[41]。其他通过调控PI3K/Akt信号通路改善认知障碍的中药单体见增强出版附加材料^[42-51]。

3.2 中药提取物 阿魏为伞形科植物新疆阿魏*Ferula sinkiangensis*或阜康阿魏*F. fukanensis*的树脂。通过Morris水迷宫试验和新物体识别实验表明,阿魏提取物通过激活PI3K/Akt信号通路升高小鼠海马组织中SOD和GSH-Px活性,降低MDA表达水平。表明阿魏通过抗氧化途径改善认知障碍^[52]。五鹤续断为川续断科植物川续断*Dipsacus asper*的干燥根。通过Morris水迷宫实验表明,五鹤续断提取物通过激活PI3K/Akt信号通路降低大鼠Tau蛋白磷酸化水平,增加海马树突棘数量和密度,促进神经元修复,改善认知障碍^[53]。

3.3 中药复方 中药复方改善认知障碍的研究较多,以下根据中药复方药理作用的不同进行分类阐释。

3.3.1 抗炎、抗氧化 当归六黄汤由当归、生地黄、熟地黄、黄芪、黄连、黄柏、黄芩组成,具有滋阴泻火、固表止汗、养血补血、润肠通便的功效。一方面,当归六黄汤可增加海马锥体细胞的数量,使锥体细胞排列整齐,减轻核固缩,减少坏死神经元数量。另一方面,当归六黄汤提高胰岛素敏感性,改善糖代谢。此外,当归六黄汤可降低MDA含量,升高GSH-Px水平,降低IL-6和IL-8的表达。总之,当归六黄汤可通过抗炎、抗氧化等途径改善糖尿病引起的认知障碍^[54]。七味白术散由组成党参、木香、白茯苓、炒白术、葛根、藿香、甘草组成,可改善Wistar大鼠受损的神经细胞形态,降低ROS、MDA含量,增加SOD水平,降低NF- κ B、TNF- α 和IL-1 β mRNA表达水平,增加PI3K、Akt mRNA表达水平,通过抗炎和抗氧化作用改善糖尿病引起的认知障碍^[55]。参蓉补脑胶囊由人参、制远志、石菖蒲等组成,可增加KM小鼠大脑皮层神经胶质细胞数量,降低AD模型小鼠大脑皮层TNF- α 、NF- κ B蛋白表达水平,减轻炎症损伤,保护神经元,改善AD引起的认知障碍^[56]。补脑赶毒方由白三七、水菖蒲和岩泽兰组成,可下调SD大鼠IL-6、IL-8、TNF- α 的表达,上调PI3K/Akt信号通路的表达,通过抗炎作用改善AD引起的认知障碍^[57]。

3.3.2 调节自噬、抗凋亡 补肾健脾开心方由熟地

黄、山药、山茱萸、人参、茯苓、远志、石菖蒲组成,以人参、熟地黄为君,具有健脾补肾、安神、补气之功效。一方面,补肾健脾开心方可改善神经元形态,维持细胞膜、核膜的稳定。另一方面,补肾健脾开心方可上调大鼠皮质的Beclin、LC3表达,下调p62的mRNA表达,激活细胞自噬。总之,补肾健脾开心方通过调节细胞自噬和神经元形态改善阿尔茨海默病引起的认知障碍^[58]。补肾通络方由熟地黄、制首乌、山茱萸、石菖蒲、远志、黄芪、葛根、川芎、桃仁等组成,研究发现补肾通络方能够激活PI3K/Akt通路,降低淀粉样前体蛋白含量,上调自噬,抑制细胞凋亡,恢复突触可塑性,改善认知障碍^[59]。清心开窍方由地黄、白芍、麦冬、牡丹皮、茯苓、石斛等10味中药材组成,可抑制APP/PS1小鼠的海马神经元凋亡,减少海马组织A β 沉积,激活PI3K/Akt信号通路从而改善认知障碍^[60]。左归丸由熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、菟丝子、鹿角胶组成,可降低SD大鼠海马组织中TUNEL阳性细胞比例,增加Bcl-2表达量,降低Bax、Caspase-3表达量,激活PI3K/Akt信号通路从而改善睡眠剥夺引起的认知障碍^[61]。益肺宣肺降浊方由黄芪、人参、麦冬、桔梗、苦杏仁、三七粉、苏子、石菖蒲、酒大黄组成,可降低海马神经元凋亡、激活PI3K/Akt信号通路,改善血管性痴呆认知障碍模型^[62]。益髓解毒方由肉苁蓉、益智仁、山茱萸、丹参、红花、地龙、石菖蒲、豨莶草、黄连组成,可改善SD大鼠海马组织CA1区受损神经元形态,降低Caspase-3、Caspase-9、Bad蛋白表达,增加PI3K、Akt、p-Akt蛋白和基因表达,通过抗凋亡作用改善血管性痴呆认知障碍^[63]。其他通过调控PI3K/Akt信号通路改善认知障碍的中药复方见增强出版附加材料^[64-68]。

4 小结与展望

引起认知障碍的原因较多,除了多种慢性疾病会引起认知障碍外,铅暴露、睡眠剥夺、缺氧、卵巢切除等多种因素也会引起认知障碍^[69]。临床用于改善认知的西药主要有胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐,兴奋性氨基酸受体拮抗剂如盐酸美金刚等。中成药有健脑丸等。

中药改善认知可能是通过单一途径实现的如抗炎,也可能是同时调控多种途径如抗炎、抗凋亡、抗氧化而发挥作用。目前研究较多的是中药通过抗炎、抗氧化、抗凋亡而改善认知障碍。中文文献中,中药、中药单体、中药复方对于改善认知障碍的研究较多。但外文文献一般只研究单体化合物对

认知障碍的影响,且黄酮类化合物改善认知的研究居多。

评价认知能力的常用实验方法是 Morris 水迷宫实验和 Y 型迷宫实验。Morris 水迷宫分为定位航行和空间探索 2 个阶段,是将实验动物放置于圆形水池中,水中加入与动物颜色差异明显的染料以清楚显示动物的运动轨迹^[70]。经过训练后动物在水池中本能地寻找水池中的平台,通过监控记录动物到达平台的时间及经过平台的次数等来评价动物的学习记忆能力。Morris 水迷宫实验不受嗅觉信息的干扰,实验时不需要电击和食物剥夺。Y 型迷宫试验中,实验动物需要在 3 个臂之间探索,以寻找被放在迷宫中的食物,通过记录动物在各个臂中停留的时间、转向选择、找到食物的时间等指标对认知能力进行评价^[71]。Y 型迷宫对动物的伤害小,操作简单,可以快速的获取试验结果。

研究认知障碍的动物有 C57BL/6 小鼠、ICR 小鼠、KM 小鼠、APP/PS50 小鼠、db/db 小鼠、SD 大鼠、Wistar 大鼠、SHR 大鼠。其中,ICR 小鼠和 KM 小鼠较少被用作研究对象。APP/PS1 小鼠和 db/db 小鼠是专属性较强的动物模型。APP/PS1 小鼠为双转基因小鼠,是将 C57BL/6 小鼠、C3H 小鼠通过转基因技术表达突变的人类早老素 1(PS1-dE9)和人鼠淀粉样前蛋白(APPswE)融合体,使小鼠在短期内出现神经元缺失、突触丢失、海马和皮质出现 A β 沉积等引起认知障碍的病理表现^[60]。db/db 小鼠是由 C57BL/6 小鼠 4 号染色体的瘦素受体(Lepr)基因突变而来,表现为下丘脑海马损伤、高血糖症和胰岛素抵抗症^[72]。SHR 大鼠是原发性高血压模型大鼠,由 Wistar 大鼠同系近系多代繁殖培育而来。SHR 大鼠在 4~6 周龄时,无任何应激刺激(物理、药物、手术等因素)下便可自发形成高血压,被用来研究高血压引起的认知障碍^[64]。

尽管目前中药治疗认知障碍的研究较多,但是仍存在以下需要加强的地方:①补气血和活血化瘀类的中药研究较少。认知障碍病机总属本虚标实、虚实夹杂,本虚为脏腑气血亏虚,标实多为痰浊、瘀血。本病病位在脑,脑为诸阳之会,脏腑精气均上注于脑,气血充足则脑中神有所养,气血亏虚神失所养则出现认知功能异常^[73]。基于上述中医理论基础,补气血和活血化瘀类的中药可治疗认知障碍,但是目前该类中药对认知障碍的治疗作用研究较少,故补气血及活血化瘀类药材在认知障碍方面的研究有待挖掘。②缺乏对认知障碍的中医理论

研究。认知障碍为现代医学名词,中药是在中医理论的指导下进行辨证论治,其疗效指标的评价还应包括证候指标,但是对认知障碍的辨证分型、疗效评价等缺乏中医解释。③缺乏物质基础相关研究。一方面,治疗认知障碍的中药提取物含有大量的化合物,中药复方在煎煮过程中发生的化学反应会生成更多的化合物,对于煎煮过程中化学成分变化的研究较少。另一方面,改善认知障碍的药物须透过血脑屏障才能发挥作用,但目前改善认知障碍的中药单体透过血脑屏障的研究较少。④缺乏临床转化。中药对认知障碍作用的动物实验研究较多,但很少转化为临床用药。研究者除了将研究方向聚焦于药理作用外,更需将有改善认知障碍的中药或中药成分制成适宜的剂型进行临床研究,使其服务于广大患者。⑤机制研究不够透彻。基于 PI3K/Akt 信号通路的中药对于认知障碍的研究中,大部分研究只得出了中药通过调节该信号通路而发挥作用,但是中药具体作用于该通路上的哪些靶点缺乏研究。

综上所述,PI3K/Akt 信号通路在改善认知障碍过程中发挥重要作用,中药通过调控 PI3K/Akt 通路,可抑制神经炎症、氧化应激、凋亡等过程而改善认知障碍。后期研究有望兼顾药物临床前研究的其他环节如药动学、毒理学及药剂学等,以完善当前研究中的不足;本篇综述为中药治疗认知障碍提供新的研究思路,相信随着后续研究的不断深入,上述通过动物实验证明有治疗作用的中药将进入临床使用,更好地服务于临床患者。

[参考文献]

- [1] LYU F, WU D, WEI C, et al. Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: An overview[J]. Life Sci, 2020, 254: 117771.
- [2] 李泽阳,张洋铭,马腾,等. 神经血管损伤介导 2 型糖尿病轻度认知障碍的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2022, 38(4): 471-475.
- [3] 赖克道,李冬梅,韦桂宁,等. 基于 CREB/BDNF 通路探讨鸡血藤总黄酮对抑郁大鼠海马神经可塑性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 55-61.
- [4] RAZANI E, POURBAGHERI S A, SAFAROGHLI A 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.
- [5] LI L F, GAO Y, XU Y, et al. Praeruptorin C alleviates

- cognitive impairment in type 2 diabetic mice through restoring PI3K/Akt/GSK3 β pathway [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10):4838-4850.
- [6] 姚思成,孙宇,张锡玮,等. 中医药治疗糖尿病周围神经病变相关信号通路的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(9):261-267.
- [7] 李华,王捷虹. PI3K/Akt通路调控结直肠癌机制及中医药治疗研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13):254-263.
- [8] MATOS L V D, VOLOVAT S, DEBIASI M, et al. Unfolding the role of the PI3K/Akt/mTOR pathway in male breast cancer: A pragmatic appraisal [J]. *The Breast*, 2023, 72: 103576.
- [9] CHEN K, LI Y, ZHANG X, et al. The role of the PI3K/Akt signalling pathway in the corneal epithelium: Recent updates[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5):513.
- [10] LIN J, NIU Z, XUE Y, et al. Chronic vitamin D₃ supplementation alleviates cognition impairment via inhibition of oxidative stress regulated by PI3K/Akt/Nrf2 in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 783: 136725.
- [11] 孔海军,李新龙,王凤华,等. 运动预适应介导氧化应激调控PI3K/Akt和Nrf2/HO-1通路对大鼠认知和学习障碍的影响[J]. *康复学报*, 2023, 33(3):231-240.
- [12] 王莹. 人参茎叶总皂苷及Re对小鼠学习和记忆能力的改善作用[D]. 长春:吉林农业大学, 2021.
- [13] PENG W, LU W, JIANG X, et al. Current progress on neuroinflammation-mediated postoperative cognitive dysfunction: An update [J]. *Curr Mol Med*, 2023, 23(10):1077-1086.
- [14] VANHAESEBROECK B, GUILLERMET-GUIBERT J, GRAUPERA M, et al. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(5):329-341.
- [15] XUE W, LI Y, ZHANG M. Pristimerin inhibits neuronal inflammation and protects cognitive function in mice with sepsis-induced brain injuries by regulating PI3K/Akt signalling [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1):1351-1358.
- [16] HAN X, CHENG X, XU J, et al. Activation of TREM2 attenuates neuroinflammation via PI3K/Akt signaling pathway to improve postoperative cognitive dysfunction in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 219:109231.
- [17] ERÄSALO H, LAAVOLA M, HÄMÄLÄINEN M, et al. PI3K inhibitors LY294002 and IC87114 reduce inflammation in carrageenan-induced paw oedema and down-regulate inflammatory gene expression in activated macrophages [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(1):53-61.
- [18] 李义春,王惠,王明龙,等. 基于PI3K/Akt信号通路探讨四逆汤治疗术后认知障碍的机制[J]. *世界中医药*, 2021, 16(8):1274-1278.
- [19] 牛聪,田伟千. 细胞自噬在认知功能障碍机制中的研究进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(8):875-878.
- [20] CAO Y, YANG Y, WU H, et al. Stem-leaf saponins from *Panax notoginseng* counteract aberrant autophagy and apoptosis in hippocampal neurons of mice with cognitive impairment induced by sleep deprivation[J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(3):442-452.
- [21] 谢云帆,刘咪,田毅. 七氟烷对海马神经元凋亡相关信号通路影响的研究进展[J]. *天津医药*, 2022, 50(8):892-896.
- [22] 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.
- [23] 王宇,周维金,王海军,等. 血管性认知障碍的研究进展[J]. *按摩与康复医学*, 2018, 9(14):88-90.
- [24] KATSEL P, FAM P, TAN W, et al. Engagement of vascular early response genes typifies mild cognitive impairment [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(7):1357-1369.
- [25] 李贞燕,陈敏,戴日蕾,等. PI3K和Akt在心血管疾病中的作用[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(8):1200-1204.
- [26] 张伟,刘向哲,韩红艳,等. 健脾补肾活血方含药血清调控PI3K/Akt信号通路影响大鼠内皮祖细胞功能的机制[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(1):227-234.
- [27] SHU Y, ZHANG H, KANG T, et al. PI3K/Akt signal pathway involved in the cognitive impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e81901.
- [28] 袁有才. 新加葛根芩连汤对糖尿病认知障碍大鼠海马微血管损伤及PI3K/Akt/CREB信号通路的作用机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [29] WANG Y, HU H, LIU X, et al. Hypoglycemic medicines in the treatment of Alzheimer's disease: Pathophysiological links between AD and glucose metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1138499.
- [30] 田春艳,罗强,王丹,等. 血糖升高通过PI3K/Akt/mTOR通路促进自噬加重大鼠缺血再灌注诱导的海马组织损伤[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(18):1905-1909.

- [31] SHANG J, CHE S, ZHU M. Oleuropein improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in diabetic rats through the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Appl Bionics Biomech*, 2022, 2022: 5892463.
- [32] QIU H, LIU X. Echinacoside improves cognitive impairment by inhibiting A β deposition through the PI3K/Akt/Nrf2/PPAR γ signaling pathways in APP/PS1 mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(8): 4987-4999.
- [33] WANG X, ZHAO L. Calycosin ameliorates diabetes-induced cognitive impairments in rats by reducing oxidative stress via the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(2): 428-434.
- [34] DENG Y, ZHANG X, CHEN F, et al. HO-1 mediated by PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway is involved in -epigallocatechin-3-gallate-rescueing impaired cognitive function induced by chronic cerebral hypoperfusion in rat model[J]. *Exp Aging Res*, 2022, 48(5): 428-443.
- [35] 王亿龙, 刘青峰. 枸杞多糖对大鼠放射性脑损伤海马神经元凋亡的保护作用及其对PI3K/Akt/mTOR信号通路影响[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(8): 1043-1045.
- [36] YAN T, NIAN T, WU B, et al. Okra polysaccharides can reverse the metabolic disorder induced by high-fat diet and cognitive function injury in A β ₁₋₄₂ mice[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 130: 110802.
- [37] WAN L, ZHANG Q, LUO H, et al. Codonopsis pilosula polysaccharide attenuates A β toxicity and cognitive defects in APP/PS1 mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 13422-13436.
- [38] QIN X, HUA J, LIN S J, et al. Astragalus polysaccharide alleviates cognitive impairment and β -amyloid accumulation in APP/PS1 mice via Nrf2 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(3): 431-437.
- [39] SHANG J, CHE S, ZHU M. Oleuropein improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in diabetic rats through the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Appl Bionics Biomech*, 2022, 2022: 5892463.
- [40] HUANG B, HU X, HU J, et al. Betaine alleviates cognitive deficits in diabetic rats via PI3K/Akt signaling pathway regulation[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2020, 49(3): 270-278.
- [41] WANG B N, WU C B, CHEN Z M, et al. DL-3-n-butylphthalide ameliorates diabetes-associated cognitive decline by enhancing PI3K/Akt signaling and suppressing oxidative stress[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(3): 347-360.
- [42] 邱明月, 罗焱, 李绍合, 等. 青蒿素经PI3K/Akt通路改善突触可塑性减轻糖尿病小鼠认知障碍(英文)[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49(8): 1530-1542.
- [43] 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.
- [44] 许海琦, 薛成辉, 米娜, 等. 丁苯酞通过PI3K/Akt信号通路对糖尿病小鼠空间学习记忆能力的影响[J]. *国际药学研究杂志*, 2020, 47(10): 850-856.
- [45] FU C, WU Y, LIU S, et al. Rehmannioside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/Akt/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115021.
- [46] ZHANG Y, ZHANG Z, WANG H, et al. Neuroprotective effect of ginsenoside Rg₁ prevents cognitive impairment induced by isoflurane anesthesia in aged rats via antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects mediated by the PI3K/Akt/GSK-3 β pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2778-2784.
- [47] LIU Q, ZHANG J, XIAO C, et al. Akebia saponin D protects hippocampal neurogenesis from microglia-mediated inflammation and ameliorates depressive-like behaviors and cognitive impairment in mice through the PI3K-Akt pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 927419.
- [48] 王雪花. 红景天苷通过PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路对糖尿病小鼠海马神经元的保护作用[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2022.
- [49] LI Z H, CHENG L, WEN C, et al. Activation of CNR1/PI3K/Akt pathway by Tanshinone II_A protects hippocampal neurons and ameliorates sleep deprivation-induced cognitive dysfunction in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 823732.
- [50] 方毅, 宋光捷, 陈黎, 等. 丹参酮II_A对阿尔茨海默症模型小鼠神经保护作用及对PI3K/Akt通路的影响[J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(4): 499-505.
- [51] QI Z, XU Y, LIANG Z, et al. Baicalein alters PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathway in rats with diabetes-associated cognitive deficits[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 1993-2000.
- [52] HUANG Q, ZHANG C, DONG S, et al. Asafoetida exerts neuroprotective effect on oxidative stress induced apoptosis through PI3K/Akt/GSK3 β /Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 83.
- [53] 詹杰. 五鹤续断水煎液通过调节PI3K/Akt/GSK-3 β

- 信号通路改善AD模型大鼠认知功能障碍的机制研究[D]. 恩施:湖北民族大学, 2022.
- [54] 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.
- [55] 高佳馨,王建波,薛亚楠,等. 基于PI3K/Akt/GSK-3 β 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.
- [56] 屈相玲,朴春梅,熊成欢,等. 参蓉补脑胶囊对老年痴呆模型小鼠学习记忆能力的改善作用及机制研究[J]. 中国药房, 2019, 30(23): 3221-3226.
- [57] 赵姝蓉. 补脑赶毒方及其拆方对AD大鼠PI3K/Akt和MAPK信号通路的影响[D]. 恩施:湖北民族学院, 2018.
- [58] 李莹. 基于PI3K/Akt/mTOR通路探讨补肾健脾开心方对AD大鼠自噬的干预[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2022.
- [59] 张杰,周媛,马云枝,等. 基于PI3K/Akt/mTOR通路探讨补肾通络方对血管性痴呆大鼠海马神经元突触可塑性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 25-31.
- [60] 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.
- [61] 张颖,舒庆,刘家峰. 基于PI3K/Akt信号通路探讨左归丸改善大鼠睡眠剥夺所致认知障碍的分子机制[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(34): 6-9.
- [62] 陈业文. 益肺宣肺降浊方对血管性痴呆大鼠PI3K/Akt信号通路的影响[D]. 南宁:广西中医药大学, 2020.
- [63] 高玲. 基于PI3K/Akt信号通路探讨益髓解毒法对血管性痴呆大鼠作用机制的研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2019.
- [64] 郭曼萍,施伟丽,赵俊男,等. 蟠桃丸化裁方改善自发性高血压大鼠认知障碍的作用和可能机制研究[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2019, 2(3): 408-415.
- [65] 顾晓群. 基于网络药理学探讨补肾益智方经PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路干预轻度认知障碍小鼠的作用及机制[D]. 南京:南京中医药大学, 2020.
- [66] ZHENG M, LIU Z, MANA L, et al. Shenzhiling oral liquid protects the myelin sheath against Alzheimer's disease through the PI3K/Akt-mTOR pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 278: 114264.
- [67] 郭曼萍. 益智清心颗粒对SHR血压及认知功能的干预作用及机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2019.
- [68] 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.
- [69] YOO D Y, JUNG S, KANG J S, et al. Isoflavone-Enriched Soybean leaves (Glycine Max) alleviate cognitive impairment induced by ovariectomy and modulate PI3K/Akt signaling in the hippocampus of C57BL6 mice[J]. Nutrients, 2022, 14(22): 4753.
- [70] 李晓,胡亦明,韦春昕,等. 基于Wnt/ β -catenin信号通路探讨黑逍遥散对AD模型大鼠神经炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 33-41.
- [71] 郑前敏,徐平. 认知功能相关的动物行为学实验研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(7): 85-89.
- [72] 王松月,依香叫,李金诚,等. 自发性2型糖尿病模型db/db小鼠生物学特性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(7): 909-912.
- [73] 李文颖,吴知凡,王凯,等. 归脾汤合血府逐瘀汤加减治疗脑梗死后轻度认知障碍的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 147-153.

[责任编辑 孙丛丛]