

# 中药单体调控PI3K/AKT/mTOR信号通路治疗心肌缺血再灌注损伤研究进展

李心平<sup>1</sup>, 余湖斌<sup>1</sup>, 王莎<sup>1</sup>, 赖秀玲<sup>1</sup>, 张佩云<sup>1</sup>, 刘东敏<sup>1,2</sup>

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

**摘要:** 心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)是指恢复缺血心肌灌注所导致额外心脏损伤。由于其发病机制复杂、预后差,严重威胁患者的身心健康。目前MIRI治疗手段有限且临床效果不佳,因此,如何减轻心肌缺血再灌注损伤已成为心血管领域共同关注的重点问题之一。中药有效成分在治疗MIRI方面具有多成分、多途径、多靶点等优势,能为减轻MIRI提供新的思路参考。磷脂酰肌醇三羟基激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路在MIRI中扮演着至关重要的角色,可通过调控多个生物学过程,如氧化应激、自噬、炎症反应、钙超载、铁死亡及细胞凋亡等,在改善MIRI中起重要作用。文章综述了PI3K/AKT/mTOR信号通路的基本结构及其在MIRI中的作用,及目前中药单体通过调控PI3K/AKT/mTOR通路治疗MIRI的研究进展,希冀为MIRI的防治提供一定的理论基础。

**关键词:** PI3K/AKT/mTOR信号通路;心肌缺血再灌注损伤;中药单体;研究进展

**中图分类号:** R285

**文献标志码:** A

**DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.04.038

## Research Progress of Traditional Chinese Medicine Monomer Regulating PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in the Treatment of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

LI Xinping<sup>1</sup>, YU Hubin<sup>1</sup>, WANG Sha<sup>1</sup>, LAI Xiuling<sup>1</sup>, ZHANG Peiyun<sup>1</sup>, LIU Dongmin<sup>1,2</sup>

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

**Abstract:** Myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI) refers to the additional cardiac injury caused by the restoration of ischemic myocardial perfusion. Due to its complex pathogenesis and poor prognosis, it seriously threatens the physical and mental health of patients. At present, the treatment of MIRI is limited and the clinical effect is not good. Therefore, how to reduce myocardial ischemia-reperfusion injury has become one of the key issues of common concern in the cardiovascular field. The effective components of traditional Chinese medicine have the advantages of multi-component, multi-channel and multi-target in the treatment of MIRI, which can provide new ideas for reducing MIRI. The phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/rapamycin target protein (PI3K/AKT/mTOR) signaling pathway plays a crucial role in MIRI and can improve MIRI by regulating multiple biological processes, such as oxidative stress, autophagy, inflammatory response, calcium overload, ferroptosis and apoptosis. This article reviews the basic structure of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and its role in MIRI, and the current research progress of Chinese medicine monomers in the treatment of MIRI by regulating the PI3K/AKT/mTOR pathway, hoping to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of MIRI.

**Keywords:** PI3K/AKT/mTOR signaling pathway; myocardial ischemia-reperfusion injury; traditional Chinese medicine monomers; research progress

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是为心肌供血的冠状动脉闭塞所致的一种严重心血管疾病,是人类死亡的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。及时再灌注是目前治疗AMI最重要的方法,对保持心肌完整性至关重要,但血管再通后部分患者会出现心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)<sup>[3]</sup>。进而诱发心肌细胞凋亡、心肌损伤、无回流现象以及微血管内皮损伤等,最终导致心律

失常、心力衰竭、心源性休克等,严重影响AMI患者预后<sup>[4]</sup>。MIRI发病机制复杂,氧化应激、细胞凋亡、自噬、焦亡、细胞内钙超负荷、能量代谢紊乱、内质网应激、铁死亡和坏死性凋亡等均可能参与其发生发展<sup>[5-9]</sup>。治疗上以改善心肌灌注、减小梗死面积、恢复心肌功能为主,目前用于MIRI的药物主要有血管紧张素受体拮抗剂、腺苷受体激动剂、他汀类药物和镁制剂等,但由于使用范围有限,寻求新策略和治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金(82074380);陕西省科技厅重点研发计划项目(2023-YBSF-200);陕西省中医药管理局项目(SZY-KJCYC-2023-022);咸阳市科技局重点研发计划项目(2019K02-87);咸阳市中西医结合治疗冠心病技术创新团队项目(咸科领办[2014]8号);陕西中医药大学博士基金项目(171020323037);陕西中医药大学附属医院国科金培育项目(2020MS014)

**作者简介:** 李心平(1996-),女,四川泸州人,硕士在读,研究方向:中西医结合防治心血管病的基础与临床研究。E-mail: lxp6758@163.com。

**通讯作者:** 刘东敏(1974-),女,山西曲沃人,副教授、副主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:心血管病的基础与临床研究。E-mail: liudongmindr@163.com。

靶点尤为重要<sup>[10]</sup>。因此探索MIRI的发病机制及改善心肌灌注药物的研发成了心血管领域亟需解决的问题。

磷脂酰肌醇三羟基激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR)信号通路是信号在细胞内转导的主要通路之一,可以调控氧化应激、炎症因子的释放、自噬和细胞凋亡等,在MIRI发生发展过程中扮演重要角色<sup>[11]</sup>。研究表明PI3K/AKT/mTOR信号通路是MIRI的重要调节通路,也是再灌注损伤的重要信号节点,对于开发新的治疗策略具有重要意义<sup>[12]</sup>。近年来,随着对中药研究的不断深入,发现中药治疗MIRI具有多成分、多靶点、多途径等优势,其有效成分能通过PI3K/AKT/mTOR信号通路有效调控MIRI的发生发展<sup>[10,13]</sup>。因此本文从PI3K/AKT/mTOR信号通路调控MIRI的作用机制及中药通过PI3K/AKT/mTOR信号通路治疗MIRI两方面进行综述,以期今后中药的研究以及新药研发提供科学客观的证据。

## 1 PI3K/AKT/mTOR信号通路

磷脂酰肌醇三羟基激酶(PI3K)通路是一个信号转导级联,是多种重要生理功能的核心,蛋白激酶B(AKT)是PI3K通路的中心介质,AKT通过作用于下游的分子靶蛋白激活雷帕霉素靶蛋白(mTOR),影响蛋白质合成和自噬<sup>[14-15]</sup>。

### 1.1 PI3K的结构特征与激活

PI3K是磷脂酰肌醇家族中的特异性激酶,根据其结构、脂质底物的特异性等分为三类:I类(PI3K $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ )、II类(PI3K $\zeta$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ )和III类,其中I类研究最广泛,是组成PI3K的主要结构<sup>[16]</sup>。

I类PI3K是由调节亚基p85与催化亚基p110组成的异源二聚体,进一步细分为IA类(p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 和p110 $\delta$ )和IB类(p110 $\gamma$ ),前者由生长因子受体酪氨酸激酶(receptor protein tyrosine kinase, RTK)激活,后者由G蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptors, GPCR)激活<sup>[17]</sup>。当细胞受到生长因子[表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和胰岛素样生长因子(IGF)]、细胞因子、激素等信号刺激时,会与其相应的跨膜受体RTK的N端胞外区结合,导致RTK胞质区和连接分子中的酪氨酸残基发生自身磷酸化,PI3K通过p85 SH2和RTK复合物成员上的磷酸化-Tyr残基之间的相互作用被募集到RTK上,最终激活PI3K<sup>[18]</sup>。此外,G蛋白偶联受体、小G蛋白RAS也可激活PI3K<sup>[19]</sup>。

### 1.2 AKT的结构特征与激活

AKT是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是PI3K信号通路的下游的关键靶点蛋白,负责调节细胞的生长、存活、转录和蛋白质合成。不同的基因编码3种高度同源的AKT亚型(AKT1、AKT2和AKT3),每个亚型均包含一个保守的N末端普列克蛋白(pleckstrin homology, PH)同源结构域、一个中心片段和一个C末端调节结构域<sup>[20]</sup>。PI3K激活后产生的磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP3)募集含有PH同源结构域的下游效应蛋白AKT,并与磷脂酰肌醇依赖性激酶1(phosphoinositide-dependent kinase 1, PDK1)、PDK2相互作用,促使AKT的Ser473和Thr308位点

暴露,最终激活AKT<sup>[21]</sup>。活化的AKT还可作用于下游靶蛋白,如mTOR、糖原合酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)、核转录因子-B(nuclear transcription factor-B, NF-B)等产生细胞反应,在细胞增殖、细胞自噬、细胞凋亡以及炎症反应等过程中发挥作用以参与疾病的进程<sup>[22]</sup>。

### 1.3 mTOR的结构特征与激活

mTOR是PI3K相关蛋白激酶(PIKK)家族中的一种289-kDa丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在哺乳动物中根据辅助蛋白和对雷帕霉素的不同敏感性分成两个不同复合物催化亚基,即mTOR复合物1(mTORC1,由mTOR、Raptor、mLST8、PRAS40和Deptor组成)和mTOR复合物2(mTORC2,由mTOR、Rictor、mLST8、Deptor、mSin1和Protor1/2组成)<sup>[23]</sup>。mTORC1磷酸化下游真核翻译起始因子4E结合蛋白(4E-binding protein1, 4E-BP1)和p70核糖体蛋白S6K激酶(p70S6K),mTORC2作用于下游底物聚集蛋白聚糖(AGC)蛋白激酶家族<sup>[24]</sup>。生长因子、氧化应激、低能量状态等可刺激活化PI3K、AKT和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等信号分子,进而激活mTOR复合体,磷酸化其下游核糖体40S小亚基p70S6K和4EBP1等效应因子影响细胞的翻译和转录,最终影响细胞生长和增殖等过程<sup>[25]</sup>。

## 2 PI3K/AKT/mTOR调控MIRI的作用机制

### 2.1 氧化应激

氧化应激是指机体活性氧(reactive oxygens species, ROS)等氧化剂产生过量与抗氧化防御系统受损的一种氧化还原失衡状态,是疾病发生的重要分子机制<sup>[26]</sup>。缺血后再灌注诱导的氧化应激被认为是MIRI的主要驱动力<sup>[27]</sup>。缺血再灌注期间,由于黄嘌呤氧化酶形成增加、中性粒细胞呼吸暴发和线粒体电子传递链损伤等,产生过量ROS,导致蛋白质功能变化、膜损伤、基因突变和代谢紊乱而引起氧化应激<sup>[28]</sup>。持续的氧化应激不仅能对膜和蛋白质造成直接损伤,还可通过打开线粒体通透性过渡孔(MPTP)与激活促凋亡途径来诱导心肌细胞的死亡,最终引起并促进MIRI<sup>[29]</sup>。研究表明,由活化形式ROS介导的PI3K/AKT/mTOR信号通路是氧化应激的主要途径<sup>[30]</sup>。PI3K/AKT通路通过提高核因子红细胞2相关因子2(NRF2)水平,降低丙二醛(MDA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)的表达,升高超氧化物歧化酶(SOD)、GPx、谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)的表达,减轻氧化应激损伤,从而改善MIRI<sup>[31]</sup>。

### 2.2 炎症反应

炎症反应是机体应对外界感染、组织损伤及细胞应激的反应,在MIRI的发生发展中起重要作用<sup>[32]</sup>。再灌注的心肌细胞会引发过度炎症反应,快速释放白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等细胞因子并激发进一步的心肌损伤,抑制这些促炎因子能缓解或预防MIRI<sup>[33]</sup>。研究表明,PI3K/AKT/mTOR信号通路是机体炎症反应的重要调节途径,PI3K通过经活化

后的AKT激活底物mTOR,起到调控下游细胞增殖和炎症靶基因表达的作用<sup>[34]</sup>。再灌注损伤时PI3K不仅可通过间接激活酪氨酸激酶(如Src家族激酶)或黏附受体介导使得细胞获得牵引力迁移至炎症部位;还能激活AKT进一步活化NF- $\kappa$ B,诱导促炎因子趋化因子、黏附分子及与炎症级联放大相关的酶的表达,从而趋化大量的中性粒细胞等炎性细胞浸润、聚集到损伤心肌,导致炎症反应最终加重心肌损伤<sup>[35]</sup>。上述研究表明PI3K/AKT/mTOR信号通路能够参与炎症反应影响MIRI进程。

### 2.3 钙超载

钙超载指细胞内Ca<sup>2+</sup>异常升高并引起细胞内一系列事件,可由心肌缺血缺氧等引起<sup>[36]</sup>。Ca<sup>2+</sup>主要储存在肌浆网和线粒体中,静息状态下在细胞质中的浓度很低,在心肌缺血再灌注过程中,心肌缺血和缺氧导致胞浆内Ca<sup>2+</sup>超负荷,进一步造成心肌细胞损伤<sup>[37]</sup>。研究表明PI3K/AKT/mTOR通路通过参与调节囊泡运输,调控Ca<sup>2+</sup>、钙蛋白酶、半胱天蛋白酶、Bcl-2家族成员和信号激酶,进而影响MIRI进程<sup>[38]</sup>。大蒜素可激活PI3K信号通路降低t-GRK2、p-GRK2、p-CaMKII、p-PLC- $\gamma$ 和p-IP3R的表达,在心肌缺血再灌注时调节Ca<sup>2+</sup>释放<sup>[39]</sup>。还有研究发现钙超载能通过增加线粒体通透性来增加ROS的产生,从而促进MIRI发生发展<sup>[40]</sup>。因此,PI3K/AKT/mTOR通路能够调控钙超载影响MIRI发生发展。

### 2.4 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化物致死性积累为主要特征的新型程序性细胞死亡方式。心肌再灌注损伤时谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)系统被破坏,并触发脂质过氧化(如氧化磷脂酰胆碱)的积累,从而诱导心肌细胞铁死亡<sup>[41]</sup>。铁死亡诱导的MIRI过程中内源性物质的释放可以通过Toll样受体4依赖性信号通路促进中性粒细胞与冠状动脉血管内皮细胞的黏附,从而引发供体心脏中的有害炎症反应<sup>[42]</sup>。研究表明mTOR能调节心脏中的铁稳态,其机制靶点在保护心肌细胞免受过量铁和铁死亡方面起着重要作用<sup>[43]</sup>。此外,再灌注损伤时PI3K/AKT信号通路通过调控铁死亡参与其发生发展,并且在ROS介导的心肌细胞死亡中起重要作用<sup>[44]</sup>。可见,PI3K/AKT/mTOR信号通路可通过调控心肌细胞铁死亡而影响MIRI进展。

### 2.5 细胞自噬

细胞自噬是溶酶体介导的细胞自行消化,是维持细胞和生物体稳态的核心分子途径,是MIRI的基础<sup>[45]</sup>。细胞自噬是把双刃剑,在心肌缺血性损伤情况下,自噬诱导细胞存活,在再灌注时则诱导细胞死亡<sup>[46]</sup>。自噬的起始步骤由I类和III类PI3K调节,I类PI3K可通过AKT/mTOR通路间接抑制自噬,而III类PI3K通过与Beclin1的相互作用直接促进自噬<sup>[47]</sup>。心肌缺血时细胞自噬通过清除毛状样蛋白(CLP36)保护心肌细胞免受MIRI<sup>[48]</sup>。缺血再灌注期间,心肌细胞中的自噬体清除率随着再灌注而显著降低,从而影响了再灌注心肌细胞的存活率<sup>[49]</sup>。再灌注损伤时自噬的程度(适度或过度)可能与缺血期缺血时间、缺血程度、自噬与凋亡时间、自噬的激活程度等紧密相关。PI3K/AKT/mTOR信号通路

是细胞自噬过程中的一条重要信号转导通路,其信号通路的激活,可抑制过度升高的自噬水平,在保护心肌细胞中起着重要作用<sup>[50]</sup>。以上研究表明,PI3K/AKT/mTOR信号通路可通过调控细胞自噬而参与MIRI的进程。

### 2.6 细胞凋亡

细胞凋亡又称细胞程序性死亡,是由内、外因素触发,机体自主调控的死亡方式,是导致MIRI的重要因素。心肌缺血再灌注时,在缺血缺氧等多种因素刺激下可诱发心肌细胞凋亡,也可直接诱发DNA变异促心肌细胞凋亡,或使具有抗氧化和抗炎症的酶活性蛋白质失去活性,心肌细胞胞内相关蛋白受到攻击,最终导致心肌细胞凋亡<sup>[51]</sup>。促凋亡蛋白Bax以及抗凋亡蛋白Bcl-2参与内源性细胞凋亡,两种凋亡机制都导致Caspase-3的激活,最终通过核活性介导细胞凋亡<sup>[52]</sup>。研究发现,PI3K/AKT信号通路的激活可调节细胞凋亡相关因子的表达,对MIRI期间的心肌细胞凋亡起着至关重要的作用<sup>[53-54]</sup>。此外,缺血再灌注时氧化应激及炎症因子等可激活PI3K/AKT/mTOR信号通路,活化Caspase-3,诱导心肌细胞凋亡<sup>[55]</sup>。这表明PI3K/AKT/mTOR信号通路可通过调控心肌细胞凋亡影响MIRI进展。

## 3 中药单体调控PI3K/AKT/mTOR信号通路治疗MIRI

临床治疗MIRI的药物包括腺苷受体激动剂、血管紧张素受体拮抗剂、镁剂、他汀类、钙离子拮抗剂等,这些药物直接作用于某一环节或靶点,尽管起效迅速,但因MIRI病理机制复杂,涉及多个环节,最终的临床疗效不佳。近年来,随着中药防治MIRI的深入研究,发现中草药可通过多个途径调控PI3K/AKT/mTOR信号通路中的靶基因及蛋白转录因子的表达,通过调控氧化应激、细胞自噬、铁死亡、钙超载等方面进而改善MIRI<sup>[56]</sup>。研究表明,临床治疗多以活血化瘀、清热解毒、益气类中药为主,使用频次靠前的中药为人参、三七、丹参、黄芪、川芎等。为了协助今后中药治疗MIRI的研究发展,现将近几年国内外中药单体通过PI3K/AKT/mTOR信号通路治疗的研究成果进行归纳。

### 3.1 皂苷类

皂苷(Saponin)是苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷,是存在于植物界的一类结构较为复杂的苷类化合物。人参皂苷是五加科植物人参的主要生物活性成分,人参皂苷Rb1(Gs-Rb1)是目前已鉴定的人参皂苷中最重要的成员之一。可通过抗氧化、减轻钙超载、抗炎、抗凋亡及调节能量代谢等对再灌注心肌发挥保护作用<sup>[57]</sup>。研究表明,人参皂苷Rb1通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路不仅可以下调ROS、MDA、乳酸脱氢酶(LDH)和基质金属蛋白酶2(MMP-2)的水平,还能发挥抗凋亡和调节自噬作用<sup>[58]</sup>。黄芪甲苷IV(As-IV)是黄芪的重要有效化学成分之一,具有增强免疫力、抗炎、抗氧化等作用。杨平等观察黄芪甲苷IV对缺氧复氧诱导的H9c2心肌细胞损伤的影响,发现细胞中的PI3K和p-AKT表达显著提高,Bach1的核表达降低,HO-1蛋白的表达增加,主要通过PI3K/AKT/mTOR改善MIRI<sup>[59]</sup>。绞股蓝苷(GP)是绞股蓝的主要有效成

分,具有拮抗炎症和氧化的作用,研究发现其通过抑制CHOP通路和激活PI3K/AKT通路来抑制心肌细胞凋亡,从而防止心肌缺血再灌注损伤<sup>[60]</sup>。周伟等<sup>[61]</sup>通过实验发现,三七的有效成分三七皂苷R1(notoginsenoside R1, NGR1),能激活PI3K/AKT通路降低心肌缺血再灌注大鼠心肌组织中Caspase-3和Bax蛋白的表达,升高Bcl-2蛋白的表达,减轻心肌细胞的凋亡,保护心肌组织。

### 3.2 黄酮类

黄芩苷作为从黄芩干燥根部中提取并分离的核心黄酮类成分之一,展现出了显著的抗炎效应、高效的抗氧化能力以及潜在的抗肿瘤活性。研究表明黄芩苷能提高自噬相关蛋白(Beclin-1、Atg5、p62、Atg12等)和细胞凋亡相关蛋白(Caspase-3、Caspase-8等)的表达水平,降低Bcl-2/Bax的比值,证实黄芩苷可通过PI3K/AKT/mTOR信号通路发挥对心脏微血管缺血再灌注损伤的保护作用<sup>[62]</sup>。田兆光等<sup>[63]</sup>发现,银杏素可通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路降低I/R损伤大鼠凋亡细胞数量,下调Caspase-3、Bax以及上调Bcl-2,显著抑制了缺血再灌注大鼠心肌细胞的凋亡,从而改善MIRI。异甘草素(ISL)是甘草中的一种类黄酮活性单体,具有广泛的抗炎、抗脂质过氧化、抗血小板聚集、抗病毒等作用。何金娟等<sup>[64]</sup>发现异甘草素能够通过降低PI3K、AKT和mTOR的磷酸化水平,抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路,从而激活自噬,改善MIRI。葛根素是一种从葛根中提取的异黄酮化合物,临床常用于多种疾病的治疗。实验发现葛根素能够激活PI3K/AKT/mTOR信号通路,减弱线粒体超微结构的破坏,提高Bcl-2/Bax比率,阻断Caspase3活化,抑制细胞自噬以减轻细胞损伤<sup>[65]</sup>。

### 3.3 生物碱类

黄连为毛茛科植物黄连、三角叶黄连或云连的干燥根及根茎,具有清热燥湿、泻火解毒等功效。药理研究表明,黄连药材中含量最多是生物碱类成分,其中小檗碱含量最高<sup>[66]</sup>。王瑾等<sup>[67]</sup>发现小檗碱可通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路减少TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL- $\beta$ 和高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的释放,减轻心肌I/R损伤。延胡索是一种草本植物的根茎,生物碱是其主要生物活性成分,常用于镇痛、抗炎和抗肿瘤等方面。心肌缺血时延胡索可通过激活PI3K/AKT通路降低CK、LDH、MDA的水平来产生抗氧化和抗炎作用,以减少心肌细胞损伤<sup>[68]</sup>。吴茱萸碱(EVO)是从吴茱萸果实中分离得到的喹诺酮类生物碱,具有多种药理学特性。吴茱萸碱可通过PI3K/AKT/mTOR信号通路调节凋亡抑制因子Bcl-2和细胞凋亡诱导剂Bax的活性,激活Caspase-8、Caspase-9、Caspase-3,抑制心肌细胞凋亡,进而抑制MIRI的进展<sup>[69]</sup>。

### 3.4 酚类

川芎(CX)是伞形科植物川芎的干燥根茎,总酚酸是其药效学的物质基础,在降低心血管疾病风险方面具有巨大潜力。研究显示,川芎激活PI3K/AKT/mTOR信号通路通过上调Bcl-2蛋白,下调促凋亡蛋白Bax和Caspase-3 mRNA的水平调节自噬和细胞凋亡,在MIRI中发挥治疗作用<sup>[70]</sup>。丁香酚是

丁香的主要生物活性成分,具有抗氧化、抗微生物、抗炎和抗肿瘤等特性。丁香酚可通过PI3K/AKT通路降低细胞内ROS、线粒体活性氧(mtROS)和超氧阴离子水平缓解细胞线粒体功能障碍,减轻再灌注期间心肌细胞损伤<sup>[71]</sup>。丹皮酚是从牡丹根皮中提取出的一种酚类化合物,在抗氧化、抗炎、抗凋亡等方面运用广泛。丹皮酚通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路减少Caspase-3和Bax表达,增加Bcl-2表达,从而减少心肌细胞凋亡,改善MIRI<sup>[72]</sup>。

### 3.5 萜类

白术内酯是来源于白术根茎的倍半萜类化合物,王明清等<sup>[73]</sup>通过实验发现白术内酯通过PI3K/AKT/mTOR通路减轻氧化应激,抑制IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IL-8等促炎细胞因子的产生,从而达到抗MIRI的治疗效果。栀子苷是一种从栀子果实中提取的环烯醚萜类化合物,具有抗炎、抗血栓和抗糖尿病等多种生物活性。心肌缺血再灌注时,栀子苷可抑制PI3K/AKT/mTOR通路减少自噬相关蛋白的表达及其在体外和体内的积累,从而改善心肌损伤,改善MIRI<sup>[74]</sup>。柴胡皂苷是柴胡根茎中提取出的三萜皂苷类化合物,研究显示柴胡皂苷可抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路下调凋亡相关因子(Bcl-2、Caspase-3等)和炎症因子(IL-1、IL-6和TNF- $\alpha$ 等),从而缓解MIRI进展<sup>[75]</sup>。

上述研究表明,皂苷类(人参皂苷、黄芪甲苷、绞股蓝苷、三七皂苷)、黄酮类(黄芩苷、银杏素、异甘草素、葛根素)、生物碱类(小檗碱、延胡索、吴茱萸碱)、酚类(川芎、丁香酚、丹皮酚)、萜类(白术内酯、栀子苷、柴胡皂苷)均能通过PI3K/AKT/mTOR信号通路中改善MIRI。

## 4 结语

中药单体调控PI3K/AKT/mTOR信号通路表现出双重机制:(1)激活PI3K/AKT/mTOR级联反应,减少心肌细胞凋亡,提高再灌注心肌细胞的存活率,促进心肌修复,从而延缓疾病的发展;(2)抑制PI3K/AKT/mTOR信号轴,降低氧化应激水平,抑制炎症细胞因子分泌,减轻炎症反应,并恢复再灌注心肌稳态,防止进一步的心肌损害。PI3K/AKT/mTOR信号通路在MIRI发病机制和治疗干预的关键介质,是MIRI治疗的一个新兴通路。中药单体的生物活性成分通过刺激或抑制该途径,为延缓MIRI进展提供了新策略,并为临床治疗提供了新思路。

在当前科研背景下,尽管针对该领域的研究越来越多,但仍面临若干关键挑战与不足,亟需深入探索与验证:(1)当前研究焦点主要聚焦于动物模型和细胞实验,对于中药单体活性成分在MIRI患者中的确切临床疗效,尚需通过严谨的临床试验来加以确证,以确保其转化应用的科学性与有效性;(2)关于中药成分对PI3K/AKT/mTOR这一关键信号通路潜在的双向调控机制,目前认知仍显模糊,其复杂性及具体作用模式亟待系统阐明;(3)MIRI病理生理过程复杂,其发生发展涉及多条信号通路及多种信号分子的精密协作,深入解析这些信号通路间的交互作用与协同效应,对于全面理解MIRI的分子机制至关重要。针对上述问题,未来的研究应建立在坚实的细胞与动物实验基础

上,创造性地引入基因编辑技术,如利用基因敲除或过表达小鼠模型,通过精确操控特定信号通路,来揭示中药有效成分及其体内代谢物的作用靶点与量效关系。这一策略不仅能精准定位药物作用机制,还能为探索不同信号通路间的协同调控网络提供有力工具。随后逐步推进临床试验,以直接评估中药单体有效成分在MIRI患者中的治疗效果,为临床提供基于循证医学的、更为精准与安全的中药治疗方案参考。通过这一系列努力,我们有望充分挖掘并发挥中药在MIRI治疗中的独特优势,为患者带来更加安全、有效的治疗方案。◆

#### 参考文献

- [1] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139–e596.
- [2] FRANCISCO J, DEL R D. Inflammation in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Underlying Mechanisms and Therapeutic Potential[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(11): 1944.
- [3] OTAKA N, SHIBATA R, OHASHI K, et al. Myonectin is an Exercise-Induced Myokine That Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury[J]. *Circ Res*, 2018, 123(12): 1326–1338.
- [4] TAHA H, SHAKER M M. Percutaneous management of reperfusion arrhythmias during primary percutaneous coronary intervention: a case report[J]. *Egypt Heart J*, 2021, 73(1): 30.
- [5] XU L J, CHEN R C, MA X Y, et al. Scutellarin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation[J]. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153169.
- [6] TSAI C F, SU H H, CHEN K M, et al. Paeonol Protects Against Myocardial Ischemia/Reperfusion-Induced Injury by Mediating Apoptosis and Autophagy Crosstalk[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 586498.
- [7] KOEPPEN M, LEE J W, SEO S W, et al. Hypoxia-inducible factor 2- $\alpha$ -dependent induction of amphiregulin dampens myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 816.
- [8] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 92–100.
- [9] YANG H, XUE W, DING C, et al. Vitexin Mitigates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats by Regulating Mitochondrial Dysfunction via Epac1-Rap1 Signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9921982.
- [10] XING N, LONG X T, ZHANG H J, et al. Research progress on effects of traditional Chinese medicine on myocardial ischemia-reperfusion injury: A review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1055248.
- [11] HUANG J, CHEN L, WU J, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in the Treatment of Human Diseases: Current Status, Trends, and Solutions[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(24): 16033–16061.
- [12] 崔健昆, 耿乃志, 孟凡吉, 等. 去甲氧基姜黄素通过PI3K-Akt-mTOR信号通路调控细胞自噬对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用研究[J]. *中医药学报*, 2020, 48(8): 19–24.
- [13] 祁祥, 卢健棋, 王昱涵, 等. 中药防治心肌缺血再灌注损伤的文献计量学分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(21): 2590–2596.
- [14] QIN G W, LU P, PENG L, et al. Ginsenoside Rb1 Inhibits Cardiomyocyte Autophagy via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway and Reduces Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury[J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(8): 1913–1927.
- [15] DELEYTO-SELDAS N, EFEYAN A. The mTOR-Autophagy Axis and the Control of Metabolism[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 655731.
- [16] GLAVIANO A, FOO A, LAM H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [17] 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.
- [18] ACOSTA-MARTINEZ M, CABAIL M Z. The PI3K/Akt Pathway in Meta-Inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15330.
- [19] GUO H, GERMAN P, BAI S, et al. The PI3K/AKT Pathway and Renal Cell Carcinoma[J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42(7): 343–353.
- [20] LONG H Z, CHENG Y, ZHOU Z W, et al. PI3K/AKT Signal Pathway: A Target of Natural Products in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 648636.
- [21] 徐明瑶, 黄静, 沈智文, 等. 中药单体调控PI3K/Akt信号通路干预胰腺腺癌的研究进展[J]. *中国药房*, 2023, 34(19): 2427–2432.
- [22] ZHONG J, DING S, ZHANG X, et al. To Investigate the Occurrence and Development of Colorectal Cancer Based on the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(2): 37.
- [23] LIU G Y, SABATINI D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 183–203.
- [24] MAO B, ZHANG Q, MA L, et al. Overview of Research into mTOR Inhibitors[J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5295.
- [25] 马玉刚, 王兴臣, 王学斌, 等. 中药调控mTOR信号通路治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(11): 265–272.
- [26] 郑旭阳, 舒臻辉, 李怡, 等. 中医药调控氧化应激相关信号通路防治支气管哮喘研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(18): 260–269.
- [27] LI H, XIA Z, CHEN Y, et al. Mechanism and Therapies of Oxidative Stress-Mediated Cell Death in Ischemia Reperfusion Injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2910643.
- [28] HE J, LIU D, ZHAO L, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 430.
- [29] YANG C F. Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*, 2018, 30(4): 209–215.
- [30] KURIAN G A, RAJAGOPAL R, VEDANTHAM S, et al. The Role of Oxidative Stress in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury and Remodeling: Revisited[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1656450.
- [31] HOXHAI G, MANNING B D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(2): 74–88.
- [32] 覃斐章, 秦秋华. 玉郎伞查尔酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤后炎症反应的影响[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(20): 13–16.
- [33] 胡东, 王晓丽, 徐桂萍. 白藜芦醇对大鼠心肌缺血再灌注损伤时炎症反应的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2019, 42(1): 42–46.
- [34] 张广发, 蔡颖莹, 林龙, 等. 基于PI3K/AKT/mTOR信号通路探讨大黄煎剂对轻微型肝性脑病大鼠脑组织炎症损伤的保护机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2): 312–318.
- [35] 嵇莹莹, 龚国清. PI3K/Akt/mTOR通路在炎症相关疾病中分子机制研究进展[J]. *药学研究*, 2018, 37(4): 226–229.
- [36] VIOLA H M, JORDAN M C, ROOS K P, et al. Decreased myocardial injury and improved contractility after administration of a peptide derived against the  $\alpha$ -interacting domain of the L-type calcium channel[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(3): e961.
- [37] YE J, WANG R, WANG M, et al. Hydroxysafflor Yellow A Ameliorates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Suppressing Calcium Overload and Apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6643615.
- [38] MURPHY E, STEENBERGEN C. Mechanisms underlying acute

- protection from cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(2): 581-609.
- [39] GAO T, YANG P, FU D, et al. The protective effect of allicin on myocardial ischemia-reperfusion by inhibition of Ca(2+) overload-induced cardiomyocyte apoptosis via the PI3K/GRK2/PLC-gamma/IP3R signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(15): 19643-19656.
- [40] DUONG Q V, HOFFMAN A, ZHONG K, et al. Calcium overload decreases net free radical emission in cardiac mitochondria[J]. *Mitochondrion*, 2020, 51: 126-139.
- [41] XIE L H, FEFELOVA N, PAMARTHI S H, et al. Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Relevance to Cardiovascular Disease[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2726.
- [42] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1): 7-23.
- [43] BABA Y, HIGA J K, SHIMADA B K, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(3): H659-H668.
- [44] LI N, WANG W, ZHOU H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 303-318.
- [45] 李樟, 李益萍, 王肖龙. 基于mTOR通路探讨中医药调控心肌缺血/再灌注损伤中自噬的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12): 7242-7247.
- [46] HUANG K Y, WANG J N, ZHOU Y Y, et al. Antithrombin III Alleviates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Excessive Autophagy in a Phosphoinositide 3-Kinase/Akt-Dependent Manner[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 516.
- [47] SHI B, MA M, ZHENG Y, et al. mTOR and Beclin1: Two key autophagy-related molecules and their roles in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12562-12568.
- [48] 颀志英, 张志明, 雍文兴, 等. 益气活血法调控心肌缺血再灌注损伤细胞自噬研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(12): 130-134.
- [49] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases[J]. *EMBO J*, 2021, 40(19): e108863.
- [50] 郑伟民, 詹智晖, 吴钟伟, 等. 前列地尔调控PI3K/AKT/mTOR通路抑制心肌缺血再灌注损伤诱导的自噬[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(13): 3280-3285.
- [51] 王秀, 杜文涛. miRNAs在心肌缺血再灌注损伤细胞凋亡中作用的研究进展[J]. *中国医药导刊*, 2023, 25(5): 471-477.
- [52] CHENG X, HU J, WANG Y, et al. Effects of Dexmedetomidine Postconditioning on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rats: Role of the PI3K/Akt-Dependent Signaling Pathway[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 3071959.
- [53] YAO E, LUO L, LIN C, et al. OEA alleviates apoptosis in diabetic rats with myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the PI3K/Akt signaling pathway through activation of TRPV1[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 964475.
- [54] TONG X, CHEN J, LIU W, et al. LncRNA LSINCT5/miR-222 regulates myocardial ischemia-reperfusion injury through PI3K/AKT pathway[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 52(3): 720-729.
- [55] YAO M, ZHANG J, LI Z, et al. Liraglutide Protects Nucleus Pulposus Cells Against High-Glucose Induced Apoptosis by Activating PI3K/Akt/ mTOR/Caspase-3 and PI3K/Akt/ GSK3beta/Caspase-3 Signaling Pathways[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 630962.
- [56] 李冀, 郭钟秀, 徐佳悦, 等. 中药干预心肌缺血再灌注损伤量效关系研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(10): 8-11.
- [57] 石洪洋, 董慧, 刘嘉, 等. 人参皂苷Rg<sub>1</sub>对心肌细胞氧化应激损伤的抑制作用[J]. *中草药*, 2023, 54(24): 8117-8126.
- [58] QIN G W, LU P, PENG L, et al. Ginsenoside Rb1 Inhibits Cardiomyocyte Autophagy via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway and Reduces Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury[J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(8): 1913-1927.
- [59] YANG P, ZHOU Y, XIA Q, et al. Astragaloside IV Regulates the PI3K/Akt/HO-1 Signaling Pathway and Inhibits H9c2 Cardiomyocyte Injury Induced by Hypoxia-Reoxygenation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(5): 721-727.
- [60] YU H, ZHANG H, ZHAO W, et al. Gypenoside Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Cardiomyocytes Apoptosis via Inhibition of CHOP Pathway and Activation of PI3K/Akt Pathway In Vivo and In Vitro[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(1): 123-136.
- [61] 周伟, 刘志刚. 三七皂苷R<sub>1</sub>预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及相关机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(20): 2589-2592.
- [62] BAI J, WANG Q, QI J, et al. Promoting effect of baicalin on nitric oxide production in CMECs via activating the PI3K-AKT-eNOS pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 153035.
- [63] TIAN Z, TANG C, WANG Z. Neuroprotective effect of ginkgetin in experimental cerebral ischemia/reperfusion via apoptosis inhibition and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway activation[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 18487-18495.
- [64] HE J, PENG H, WANG M, et al. Isoliquiritigenin inhibits TGF-beta1-induced fibrogenesis through activating autophagy via PI3K/AKT/mTOR pathway in MRC-5 cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(8): 810-820.
- [65] WANG L, JIANG W, WANG J, et al. Puerarin inhibits FUNDC1-mediated mitochondrial autophagy and CSE-induced apoptosis of human bronchial epithelial cells by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(3): 1253-1264.
- [66] 陈阳, 马嘉仪, 张健榕, 等. 黄连中生物碱类成分抗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2023(12): 1260-1266.
- [67] WANG J, WANG L, LOU G H, et al. Coptidis Rhizoma: a comprehensive review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 193-225.
- [68] LI J, WU J, HUANG J, et al. Uncovering the Effect and Mechanism of Rhizoma Corydalis on Myocardial Infarction Through an Integrated Network Pharmacology Approach and Experimental Verification[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 927488.
- [69] LUO C, AI J, REN E, et al. Research progress on evodiamine, a bioactive alkaloid of *Evodiae fructus*: Focus on its anti-cancer activity and bioavailability (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1327.
- [70] LI D, LONG Y, YU S, et al. Research Advances in Cardio-Cerebrovascular Diseases of *Ligusticum chuanxiong* Hort[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 832673.
- [71] ZHANG Z D, YANG Y J, LIU X W, et al. The Protective Effect of Aspirin Eugenol Ester on Oxidative Stress to PC12 Cells Stimulated with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> through Regulating PI3K/Akt Signal Pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5527475.
- [72] VELLASAMY S, MURUGAN D, ABAS R, et al. Biological Activities of Paeonol in Cardiovascular Diseases: A Review[J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 4976.
- [73] WANG M, HU R, WANG Y, et al. Atractylenolide III Attenuates Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease via the Oxidative Stress-Mediated PI3K/AKT/mTOR Pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1875471.
- [74] LIU L, WU Q, CHEN Y, et al. Updated Pharmacological Effects, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Potential of Natural Product Geniposide[J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3319.
- [75] 陈苏红. 柴胡皂苷D通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路促进肺癌A549细胞自噬和凋亡的机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.