中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：　基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中药治疗卒中后认知障碍的研究进展
作者：　王怡娜，韩瑾，孙永康，王新志
收稿日期：　2025-11-19
网络首发日期：　2026-08-25
引用格式：　王怡娜，韩瑾，孙永康，王新志．基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中药治疗卒中后认知障碍的研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志．https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260824.1535.004

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中药治疗卒中后认知障碍的研究进展

王怡娜[1,2]，韩 瑾[1,2]，孙永康[1,3]，王新志[1,3,4]✉

（1.河南中医药大学第一附属医院脑病中心，河南 郑州 450099；2.河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450046；3.中西医防治重大疾病河南省协同创新中心，河南 郑州 450046；4.河南省中医药科学院脑病研究所，河南 郑州 451163）

*通信作者 王新志（1955—），岐黄学者，二级教授，主任医师，博士生导师，研究方向：脑病学临床和基础研究。E-mail:znqznq@163.com

摘要 卒中后认知障碍（PSCI）是卒中患者常见且严重的并发症之一，包括从卒中后轻度认知障碍到卒中后痴呆的一系列综合征。尽管近年来对 PSCI 的研究逐步深入，但目前治疗手段仍较局限。现代医学研究发现，PI3K/AKT 通路与细胞凋亡、神经炎症、突触可塑性、氧化应激、血管再生等存在密切联系，在 PSCI 的病理生理过程中发挥着至关重要的作用。中药具有多途径、多功效、多靶点优势，通过多种机制调节 PI3K/AKT 通路，成为治疗 PSCI 的潜在新途径。本文综述了中药在调控 PI3K/AKT 信号通路干预治疗 PSCI 的最新研究进展，对 PI3K/AKT 信号通路在 PSCI 发病过程中的作用，以及中药单体、复方和中成药在该通路中的作用机制进行系统综述，以期为未来 PSCI 的治疗提供理论依据，为中药治疗 PSCI 提供更广阔的视野。

关键词 卒中后认知障碍；中医药；PI3K/AKT 信号通路；神经保护；机制

中图分类号 R743.3; R285; R277.7 文献标志码 A

Research progress on traditional Chinese medicine regulation of the PI3K/AKT signaling pathway for treating post-stroke cognitive impairment

WANG Yina[1,2], HAN Jin[1,2], SUN Yongkang[1,3], WANG Xinzhi[1,3,4]✉

(1. Encephalopathy Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China. 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046. 3. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450046. 4. Institute for Brain Disorders of Henan Academy of Chinese Medical Sciences, Zhengzhou 451163)

Abstract Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is one of the common and severe complications in stroke patients, encompassing a spectrum of syndromes ranging from mild cognitive impairment to post-stroke dementia. Despite increasing research on PSCI in recent years, current treatment options remain limited. Modern medical research has revealed that the PI3K/AKT pathway is closely associated with apoptosis, neuroinflammation, synaptic plasticity, oxidative stress, and vascular regeneration, playing a crucial role in the pathophysiological process of PSCI. Traditional Chinese medicine (TCM) possesses advantages of multi-pathway, multi-functional, and multi-target effects. By regulating the PI3K/AKT pathway through various mechanisms, TCM has emerged as a potential new therapeutic approach for PSCI. This review summarizes the latest research progress on TCM's intervention in PSCI through regulating the PI3K/AKT signaling pathway. It systematically reviews the role of the PI3K/AKT signaling pathway in the pathogenesis of PSCI, as well as the mechanisms of action of TCM monomers, compound formulas, and proprietary Chinese medicines within this pathway. This review aims to provide a theoretical basis for future PSCI treatment and broaden the perspective for TCM applications in PSCI management.

Key words Post-stroke cognitive impairment; Traditional Chinese medicine; PI3K/AKT signaling pathway; Neuroprotection; Mechanism

收稿日期：2025-11-19

基金项目：中医药传承与创新“百千万”人才工程（岐黄工程）—国家中医药领军人才支持计划（国中医药人教发[2018]284 号）；河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项（HSRP-DFCTCM-2023-5-07）；河南省中医药科学院院属研究所 2025 年首批“揭榜挂帅”项目——河南省中医药科研专项课题（2025ZKY004）。

作者简介：王怡娜（2000—），在读硕士研究生，研究方向：中医药防治脑病。E-mail:wyn15515314593@163.com

网络首发时间：2026-08-25 08:39:19 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260824.1535.004

卒中后认知障碍（post-stroke cognitive impairment，PSCI）是卒中后常见并发症，表现为执行功能、注意力、记忆力、语言能力和视觉空间能力等 5 个核心认知领域的障碍，且可持续 3~6 个月[1]。PSCI 是脑卒中患者生活质量下降的主要原因，与脑卒中复发相关[2]。目前，PSCI 的发病机制仍不明确，脑小血管病、神经解剖病变、神经炎症和氧化应激等均可在 PSCI 的发病中发挥重要作用[3,4]。PSCI 涉及的通路繁多，研究表明，磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide-3 kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）信号通路是重要信号通路之一，其激活通过调节炎症、氧化应激、细胞凋亡等与卒中后认知障碍后的神经保护作用密切[5]。西医治疗 PSCI 主要是药物和康复措施，副作用多，治疗周期长，局限性较多。随着对中药治疗 PSCI 的研究不断深入，发现其具有多途径、多功效、多靶点优势，且不良反应较少[6]。基于此，本文综述了 PI3K/AKT 信号通路在 PSCI 发病后病理生理过程中的作用机制，以及基于 PI3K/AKT 信号通路中药调控 PSCI 的相关研究进展，为今后其在 PSCI 临床诊疗实践中的应用提供参考。

1 PI3K/AKT 信号通路概述

PI3K/AKT 信号通路是细胞中调控存活、增殖、代谢与生长的核心通路之一[7]，在维持神经元稳态中发挥着至关重要的作用。该通路的异常与多种神经系统疾病的发生发展密切相关。

PI3K 是细胞内脂质激酶家族的重要成员，是位于细胞膜上的关键信号枢纽，作为 PI3K/AKT 信号通路的上游核心启动因子，在 PI3K/AKT 信号通路起着关键作用[8]。根据结构和底物特性的不同，可将其分为 PI3KⅠ型、PI3KⅡ型、PI3KⅢ型[9]。其中 PI3KⅠ型在 PI3K/AKT 信号通路中扮演着至关重要的角色[10]。当接收到生长因子、细胞因子等胞外刺激信号时，可激活细胞内 PI3K，催化细胞膜上的磷脂酰肌醇-4，5 二磷酸（phosphatidylinositol-4，5-bisphosphate，PIP_2）转化为 PIP_3[11]。PIP_3 的生成是激活下游信号的关键步骤。

AKT 是是 PI3K 下游的核心效应激酶，作为 PI3K/AKT 信号通路的核心效应分子，AKT 有 3 种同源的亚型，包括广泛表达的 AKTⅠ型、主要在胰岛素敏感组织的 AKTⅡ型、在特定组织如大脑和睾丸发育相关的 AKTⅢ型[12]。PI3K 催化生成 PIP_3，其在丙酮酸脱氢酶激酶 1 和丙酮酸脱氢酶激酶 2 的协同作用下[13]，使 AKT 由细胞质转位到细胞膜，从而获得催化活性，同时与磷脂酰肌醇依赖性激酶-1（phosphoinositide dependent kinase-1，PDK-1）锚定在细胞膜上，在 PDK-1 的催化下磷酸化 AKT 自身 Thr308 位点，而雷帕霉素靶蛋白复合体（mechanistic target of rapamycin complex，mTORC）2 及辅助激酶进一步协同磷酸化其 Ser473 位点，二者共同作用实现 AKT 的完全激活[7]。活化的 AKT 可通过磷酸化多种下游靶蛋白广泛调控细胞生物学功能，包括激活哺乳动物 mTORC1、调控多种转录因子，进而参与细胞凋亡、细胞增殖、细胞周期进程、蛋白质合成及葡萄糖代谢等生物学过程[14]。此外，PI3K/AKT 信号通路受其主要负向调节因子磷酸酯酶与张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）的严格调控，PTEN 可催化 PIP_3 去磷酸化生成 PIP_2，进而终止 AKT 的活化信号，维持信号通路的稳态平衡[15]。在认知相关疾病中，PI3K/AKT 信号通路的紊乱被认为是导致神经元损伤和死亡的主要机制之一[16-18]。综上，深入探讨 PI3K/AKT 信号通路在 PSCI 中的具体作用机制，对于理解 PSCI 的病理及寻找潜在治疗靶点具有重要意义。

2 PI3K/AKT 信号通路在 PSCI 中的作用

2.1 PI3K/AKT 信号通路与细胞凋亡

细胞凋亡是指细胞在一定的生理或病理条件下，受内在遗传机制控制，按照自身程序主动性、生理性的死亡过程[19]。其通常与缺血缺氧、能量代谢不足等有关。卒中后缺血区大量神经元凋亡是导致认知相关脑区结构受损的直接原因。神经元凋亡是 PSCI 的关键病理环节[20,21]，PI3K/AKT 信号通路是拮抗该过程的核心。正常情况下，PI3K/AKT 信号通路处于基础激活水平，p-AKT 一方面上调下游的抗凋亡因子（如 B 细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma，Bcl-2）和 B 细胞淋巴瘤-xL（B-cell lymphoma-extra large，Bcl-xL））[22]，另一方面抑制 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）、

Bcl-2 相关死亡促进因子（Bcl-2-antagonist of cell death，Bad）等促凋亡蛋白，进而抑制半胱天冬酶（cysteine-aspartic acid-specific protease，Caspase）-9 的活化，减少 Caspase-3 的生成，阻断凋亡执行过程。糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）是 AKT 的关键下游底物[23]。研究表明，活化的 AKT 可以磷酸化 GSK-3β 抑制其活性，从而减少 GSK-3β 的表达，抑制其促凋亡作用，促进细胞存活[24,25]。仲丽丽等[26]研究发现，经鞣花酸（ellagicacid，EA）干预后的 APP/PS1 双转基因小鼠其 GSK-3β 表达下调，PI3K、AKT 表达上调，表明 EA 可通过激活 PI3K/AKT/GSK-3β 信号通路抑制细胞凋亡，改善神经元损伤，从而改善大鼠学习和记忆能力。

2.2 PI3K/AKT 信号通路与能量代谢

大脑能量代谢高度活跃，神经细胞对能量（adenosine triphosphate，ATP）的需求极高。脑缺血导致氧气和葡萄糖供应急剧下降，引发线粒体功能障碍、ATP 合成锐减[27]，最终导致神经元活性丧失与认知功能受损。PI3K/AKT 信号通路是介导脑葡萄糖代谢的主要通路[28]。正常情况下，AKT 磷酸化后作用于 GSK-3β，介导其下游多个糖代谢关键分子的表达与活性，上调葡萄糖转运蛋白 1/3（glucose transporter 1/3，GLUT1/3）促进葡萄糖跨膜转运；激活糖原合成酶（glycogen synthase，GS）调控糖原合成；同时上调磷酸果糖激酶-1（phosphofructokinase-1，PFK-1）促进糖酵解进程，共同推动 ATP 生成，维持神经元能量供给。p-AKT 可激活下游 mTOR 通路，保护线粒体结构。卒中后 mTOR 通路活性异常会直接引发能量代谢崩溃，不仅无法维持神经细胞基本活性，还会因能量匮乏进一步加剧细胞损伤，影响认知相关信号传递，形成“缺血-能量不足与神经元损伤-认知障碍”的恶性循环。体内外研究均证实，PI3K/AKT 信号通路的正常激活可调节糖脂代谢，减轻缺血性脑损伤对神经元的能量剥夺，从而改善认知能力[29, 30]。

2.3 PI3K/AKT 信号通路与细胞自噬

自噬是维持细胞稳态的主要机制之一，通过降解溶酶体中有缺陷的蛋白质或细胞器，确保细胞内物质的正常循环利用和更新，阻断细胞异常凋亡，对神经元等终末分化细胞的存活至关重要。脑缺血后，大脑可出现“能量剥夺-缺氧-氧化应激”的瀑布连锁反应，直接导致 PI3K/AKT 通路活性一过性降低。进而打破 PI3K/AKT 自噬轴的平衡，导致神经元损伤。mTOR 是 PI3K/AKT 信号通路的下游重要靶点[31]，是自噬过程的主要调节因子。研究表明，p-AKT 可通过磷酸化 mTORC1 直接激活 mTORC1 启动下游信号传导过程，或通过破坏结节硬化症（tuberous sclerosis，TSC）复合物 TSC1/2 的稳定性间接激活 mTORC1，活化的 mTORC1 进一步作用于 p70 核糖体蛋白 S6 激酶/4E-结合蛋白 1（p70 ribosomal protein S6 kinase/4E-binding protein 1，p70S6K/4E-BP1），启动下游信号传导，抑制细胞过度自噬[32]。Beclin-1、微管相关蛋白 1 轻链 3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）、螯合体 1（sequestosome-1，p62）是评估自噬状态的核心标志物，PI3K/AKT/mTOR 通路可通过调控上述标志物的表达，精准调控自噬活性。Jeong 等[33]研究证实，卷柏乙醇提取物（selaginella tamariscina ethanol extract，STE）可激活谷氨酸损伤小鼠海马神经元中的 PI3K/AKT/mTOR 通路，下调 LC3Ⅱ和 Beclin-1 表达，抑制神经元过度自噬，最终起到神经保护的作用。

2.4 PI3K/AKT 信号通路与突触可塑性

突触是神经元间信息传递的关键环节，作为学习记忆的神经生物学基础，对神经元信息的捕捉、传送及管理发挥重要作用[34]。卒中损害神经网络的完整性，导致海马等认知关键脑区的突触结构破坏，造成神经元分支变少，树突棘密度锐减，突触活性区面积缩小，突触间隙增宽，同时伴随突触相关蛋白的表达水平降低，最终导致神经信号传递障碍，引发认知障碍[35,36]。突触素（synaptophysin，SYP）为突触囊泡特征蛋白，与神经生长相关蛋白 43（growth-associated protein-43，GAP-43）共同参与轴突生长和突触可塑性调控，在突触的发育、成熟和结构维持中发挥作用；二者常作为评价突触前功能与突触成熟度的重要标志物[37,38]。突触后密度蛋白（postsynaptic density protein 95，PSD-95）、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II（calcium/calmodulin-dependent protein kinaseII，CaMKII）等为突触后结构可塑性的关键蛋白，调控突触后膜信号传导效率。PI3K/AKT/mTOR 通路是原肌球受体蛋白激酶 B（tropomyosin receptor kinase B，TrkB）介导的经典信号通路，与神经修复和突触重塑关系密

切[39]。研究显示，当脑源性神经生长因子（brain-derived neurotrophic facor，BDNF）与其特异性受体 TrkB 结合后可激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，进而促进突触递质释放、树突生长与突触蛋白合成，改善脑缺血后突触结构损伤，提升大鼠的空间学习与记忆能力[40]。

2.5 PI3K/AKT 信号通路与神经炎症反应

神经炎症是中枢神经系统损伤后产生的应激性免疫应答，多发于认知障碍早期[41,42]。脑缺血缺氧后，小胶质细胞和星形胶质细胞等被激活，释放白细胞介素（interleukin，IL）-1β、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、环氧合酶-2（cylooxygenase-2，COX-2）等大量促炎细胞因子，导致神经元损伤，破坏神经组织微环境，加剧突触损伤与认知功能障碍[43]。PI3K/AKT 信号通路的下游靶蛋白核因子-κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）是参与炎症反应的关键转录因子[44]，未激活状态下 NF-κB 与抑制蛋白结合存在于胞质中，炎症刺激会导致其核移位，启动促炎因子的转录与释放。Yan 等[45]的研究证实，益智仁可激活小鼠海马和皮质神经元中 PI3K/AKT/NF-κB 通路，显著抑制 NF-κB 核易位剂促炎因子 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 的释放，有效抑制神经元炎症反应与认知障碍的作用。

2.6 PI3K/AKT 信号通路与氧化应激

神经细胞需要大量能量需求，占人体重量 2%~3%的大脑需要约 20%的耗氧量[46]。研究表明，氧化应激与衰老和疾病相关[47]。卒中后大脑局部处于缺血缺氧状态，线粒体呼吸链功能障碍导致活性氧（reactive oxygen species，ROS）大量生成。

过量 ROS 既可攻击神经细胞的脂质、蛋白质及 DNA，造成氧化损伤、触发炎症反应，进而加重认知功能障碍[48]；也可激活凋亡信号调节激酶 1（apoptosis-signal-regulating kinase 1，ASK1），调控下游 c-Jun 氨基末端激酶/p38-丝裂原活化蛋白激酶（c-Jun N-terminal kinase/p38-mitogen-activated protein kinase，JNK/p38-MAPK）信号通路，诱导神经元凋亡。体内氧化-抗氧化系统的平衡是维持神经元存活的关键，超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）是核心抗氧化酶，可清除过量 ROS；丙二醛（malondialdehyde，MDA）是脂质过氧化产物，其水平可直接反映氧化损伤程度。PI3K/AKT 信号通路可通过抑制 GSK-3β 活性，解除 GSK-3β 对核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）的负向调控，促进 Nrf2 入核激活抗氧化反应元件（antioxidant-response element，ARE），进而上调 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶的表达，增强机体抗氧化能力。张敏等[49]研究发现，杨梅素（myricetin，MyR）可通过促进 PI3K/AKT 信号通路的活化，上调 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶的表达，清除过量 ROS，减轻氧化损伤，保护神经元，从而减轻认知功能损伤。

2.7 PI3K/AKT 信号通路与血管新生

缺血性卒中后，缺血核心区严重缺血，神经元发生坏死，形成不可逆的损伤，但缺血半暗带区的神经元还具有一定修复潜力[50]。血管生成可促进缺血组织的血流输送和细胞代谢的恢复[51]。PI3K/AKT 信号通路在血管新生的 3 个核心环节（内皮细胞存活增殖、内皮细胞迁移、成管）均发挥关键调控作用。血管内皮生长因子（vascular endothrlial growth factor，VEGF）在脑缺血代偿中被释放，与血管内皮生长因子受体（vascular endothrlial growth factor receptor，VEGFR）2 结合，可激活下游 PI3K/AKT 信号通路，调控内皮细胞的增殖、存活、迁移与成管功能，促进新血管生成，增加脑血流量[52,53]。PI3K/AKT 信号通路是调控内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）磷酸化的关键上游通路，p-AKT 磷酸化 eNOS，促进一氧化氮（nitric oxide，NO）的合成和释放，诱导血管平滑肌细胞松弛，从而维持血管舒张，同时 NO 可维持血管完整和血液循环、抑制血栓形成，为血管新生创造稳定微环境[54,55]。Sun 等[56]研究发现，上调内皮细胞中 miR-15a/16-1 簇可激活血管内皮生长因子-A（vascular endothrlial growth factor-A，VEGF-A）、VEGF 及其受体表达，促进血管重塑和功能性血管生成，改善缺血性脑卒中后的感觉运动和认知障碍。另有研究表明，上调 VEGF 表达可通过 PI3K/AKT 信号通路减轻脑小血管病大鼠的神经损伤与认知障碍[57]。

综上所述，PI3K/AKT 信号通路与 PSCI 密切相关，通过抑制细胞凋亡、调节能量代谢及细胞自

噬、调控突触可塑性、抑制神经炎症反应及氧化应激、促进血管新生等机制影响 PSCI 发生发展。见图 1。

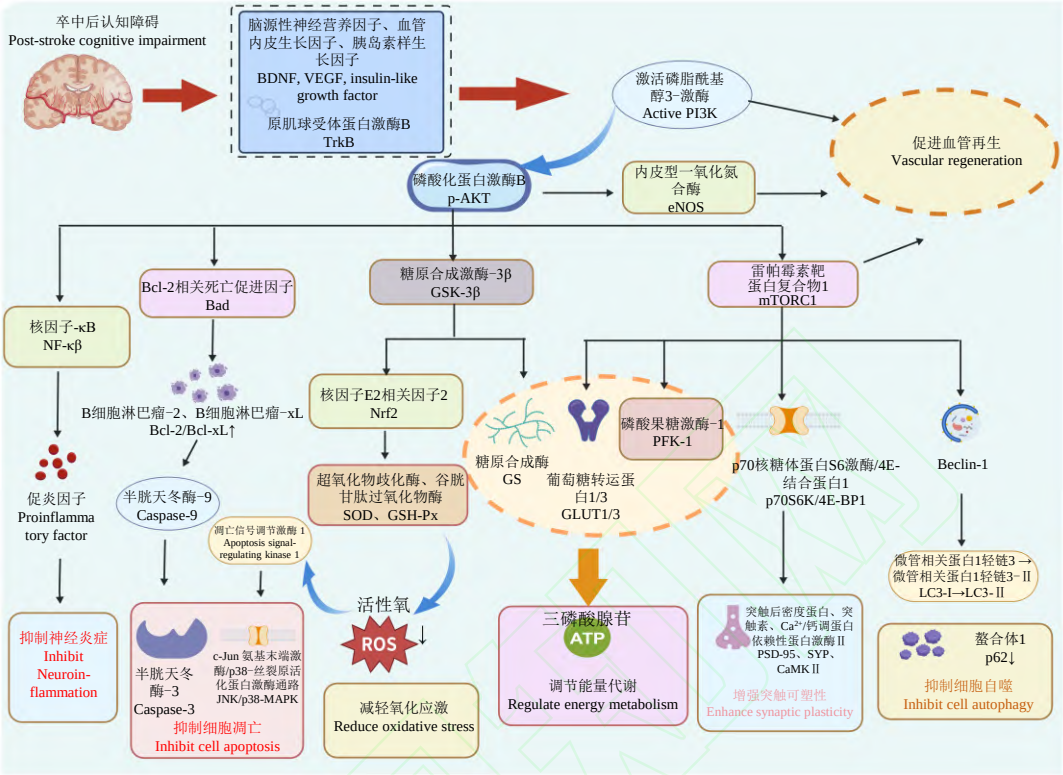

图 1　PI3K/AKT 通路在治疗 PSCI 中的多机制协同作用（本图采用 BioGDP 绘制）
Figure 1 Multimodal synergistic effects of the PI3K/AKT pathway in treating PSCI (This figure was created using BioGDP)

3 中药调控 PI3K/AKT 信号通路对 PSCI 的干预作用

3.1 中药单体

3.1.1 黄酮类

黄酮类是研究较为广泛的一类单体，其通过激活 PI3K/AKT 信号通路发挥抗炎、抗氧化及抗凋亡等基本作用。深入研究显示，不同黄酮类单体在机制上展现出各自独特的侧重点和下游靶点偏好。黄芩苷（baicalin，BA）为代表成分，近年来已被研究证实，其具有抗氧化、抗炎、促进神经元再生、保护神经功能等多种活性[58]。钟文闻等[55]研究发现，经 BA 干预后的脑微出血大鼠其 Bcl-2 表达上调，Bax、Caspase-3 表达下调，表明 BA 可通过激活 PI3K/AKT/eNOS 信号通路抑制神经炎症，减少神经元凋亡和脑梗死面积，改善脑血流，为小鼠神经修复提供支持。羟基红花黄色素 A（hydroxyysafflor yellow A，HYSA）是从红花干花中分离出来的一种水溶性化合物，是红花黄色素中的主要有效成分[59]。HYSA 通过抗氧化、抑制炎症反应、抑制细胞凋亡进而保护神经系统[60]。冯永岗等[61]发现，经 HYSA 干预后的脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）小鼠其 PI3K、AKT、叉头框蛋白 O1（forkhead box protein O1，FOXO1）表达上调、TNF-α、IL-6、NO 表达下调，表明 HYSA 可通过 PI3K/AKT/FOXO1 信号通路抑制炎症反应，有效改善小鼠认知功能。淫羊藿次苷Ⅱ（icariiside Ⅱ，ICS Ⅱ）又名宝藿苷Ⅰ，是淫羊藿的主要药理活性成分之一，具有减轻神经炎症、改善突触可塑性、促进神经再生等作用[62-64]。施懿峻等[65]研究表明，ICS Ⅱ通过激活 PI3K/AKT 信号通路，发挥抗细胞凋亡作用，减少 APP/PS1 双转基因小鼠海马内 cleaved Caspase-3 阳性细胞数量，减轻免疫炎性损伤，抑制神经元凋亡，有效改善小鼠学习记忆能力。

3.1.2 **萜类**

萜类单体结构复杂，其神经保护作用机制在调控能量代谢及突触保护方面具有特色。银杏二萜内酯（ginkgo diterpene lactone，GDL）以银杏科植物银杏（*Ginkgo biloba*）的干燥叶为提取部位[66]，研究表明，GDL 具有抗血小板聚集、抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、减轻血脑屏障损伤、促进神经元等药理作用[67]。王艳等[68]研究发现，GDL 可通过激活 PI3K/AKT 信号通路，上调大鼠海马组织 PI3K、AKT、Bcl-2 蛋白表达，下调 cleaved Caspase-3、Bax 表达，抑制细胞凋亡，从而延缓衰老，保护组织免受损伤并延缓神经退行性疾病的进展。酸枣仁其主要活性药理成分酸枣仁皂苷 A（jujuboside A，JuA）在抗炎[69]、抗氧化[70]等方面具有显著作用。黄子轩等[71]研究证明，经 JuA 干预后的 VCI 小鼠，其海马组织中 p-PI3K、p-AKT、p-GSK-3β、环磷酸腺苷应答元件结合蛋白（cAMP-response element-binding protein，CREB）、Bcl-2 蛋白表达上调，*GSK-3β* mRNA 表达下调，GSK-3β 是调控细胞代谢与存活的关键节点，这可能与 PI3K/AKT/GSK-3β 信号通路的激活相关，最终抑制神经元细胞的凋亡起到神经保护的作用。青蒿素（artemisinin，ART）是一种含过氧化基的倍半萜内酯化合物[72]，具有抗炎、抗氧化、免疫调节等作用[73]。前期已有研究证明，ART 能缓解 LPS 诱导的小鼠认知功能下降[74, 75]。有学者进一步研究发现，ART 可通过激活 PI3K/AKT 信号通路，减轻糖尿病小鼠 CA1 区神经元损伤，上调突触囊泡蛋白（synaptophysin，SYN）和 PSD-95 蛋白的表达，通过改善突触可塑性，减少神经元的损伤，从而增强认知能力[76]。

3.1.3 **酚类、苷类、醌类、其他**

酚类、苷类、醌类、其他这几类成分的作用机制相对集中，但各自的核心侧重点不同。

白藜芦醇（resveratrol，RSV）是一种天然多酚，可通过抑制神经炎症对急性脑卒中发挥保护作用[77]。王瑜等[78]研究表明，RSV 可降低缺血性脑卒中小鼠脑梗死面积，激活 PI3K/AKT 信号通路，抑制血清 IL-1β、IL-6 炎症因子表达，发挥保护神经细胞的作用。紫檀芪（pterostilbene，PTE）是我国众多传统中药的主要成分之一，为非黄酮类多酚化合物，具有多种生物活性，如抑制神经炎症反应、改善认知功能、保护心血管、抗肿瘤等作用[79-82]。二者作用高度集中于强大的抗炎与抗氧化应激，被认为是清除自由基、抑制炎症级联反应的优势成分。

延龄草总皂苷（total saponins from *Trillium tschonoskii* Maxim，TST）为百合科延龄草属植物延龄草(*Trillium tschonoskii* Maxim)的干燥根茎，具有抗氧化、延缓衰老、促进学习记忆及促进神经重塑等生物活性[83,84]。王刚等[85]研究表明，TST 可显著减少 PSCI 模型大鼠逃避潜伏期，激活 PI3K/AKT 信号通路，上调 PI3K、Bcl-2、SYN、PSD-95、p-AKT 蛋白表达，下调 Bax、Caspase-3 表达，抑制神经细胞凋亡，减轻神经元突触损伤，从而有效改善小鼠认知功能，呈现抗凋亡与突触重塑并重的协同作用。

芦荟大黄素（aloe-emodin，AE）是多种中草药的天然生物活性蒽醌类化合物，具有抗炎、抗癌、抗氧化等多种生物学作用[86]。雷鑫等[87]通过实验表明，AE 可明显上调模型大鼠的 Beclin-1 与 LC3II/I表达，降低 p62 表达，促进细胞自噬，维持细胞内环境稳定，其机制可能与 PI3K、AKT、mTOR 信号分子表达相关。

苗药山蜡梅是腊梅科腊梅属植物腊梅（*Chimonanthus praecox*（L.）Link）及山蜡梅（*Chimonanthus nitens* Oliv.）的干燥根，具有祛风止痛、理气解毒的功效。研究结果显示，山蜡梅挥发油（essential oil from *Chimonanthus nitens* Oliv.，EO）为苗药山蜡梅的主要活性部位之一，其中含有较多的不饱和脂肪酸，能通过抗炎和抗氧化作用发挥维护心脑血管的作用[88]。丁晓丽等[89]研究发现，EO 通过激活 BDNF/TrkB/PI3K/AKT 信号通路，可增加血管性认知障碍（vascular cognitive impairment，VCI）模型大鼠的跨格次数，上调 TrkB、PI3K、p-AKT 蛋白水平，下调 Caspase-3 蛋白表达，抑制细胞凋亡，提高大鼠的探索能力，改善大鼠认识功能。荷叶碱（nuciferine，NF）是传统中药荷叶中提取的阿朴啡类生物碱，具有明显的抗炎、抗氧化等作用[90,91]。近年来，NF 在神经系统疾病的治疗中表现出良好的调控神经炎症作用[92]。段婷婷等[93]通过对双侧颈总动脉狭窄（bilateral common carotid artery stenosis，BCAS）小鼠模型腹腔注射 NF 发现，NF 可缩短小鼠水迷宫的平台潜

伏期，激活 PI3K/AKT 信号通路，上调 Nrf2、溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，xCT）、谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）蛋白表达，调控 Nrf2/xCT/GPX4 信号轴，，减少 TNF-α、IL-1β、IL-6 等炎症因子的释放，改善小鼠铁死亡和氧化应激，进而改善其认知功能。李雪珍等[94]研究发现，奇任醇（kirenol，KIR）作为豨签草中的指标性成分，可通过调控 PI3K/AKT/叉头框蛋白 O3a（forkhead box O3a，FoxO3a）信号通路，减少缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury，I/R）过程中的氧化应激，进而发挥神经保护作用。

综上所述，尽管大多数中药单体均以 PI3K/AKT 通路为共同作用枢纽，但其下游调控网络和核心效应靶点存在差异。这种差异使得不同类别的单体在干预 PSCI 的复杂病理网络时，可能具备不同的“优势环节”，黄酮类在血管调节和特异性抗炎方面突出，萜类在能量代谢和突触保护上有特色，酚类强于抗炎抗氧化，苷类注重抗凋亡与结构重塑的协同，醌类专于自噬调控，而其他成分则触及上游神经营养启动和铁死亡。现将中药单体及活性成分调控 PI3K/AKT 信号通路干预 PSCI 的具体作用机制总结如表 1 所示。

表1 中药单体调控PI3K/AKT信号通路防治PSCI的研究

Table 1 Study on the regulation of PI3K/AKT signalling pathway by single traditional Chinese medicine components for the prevention and treament of PSCI

类别 Category	成分 Ingredients	作用靶点/调控机制 Target/regulatory mechanism
黄酮类 Flavonoids	黄芩苷[55] BA	PI3K/AKT/eNOS↑, PI3K↑, p-AKT↑, p-eNOS↑, Bcl-2↑, Bax↓, Caspase-3↓ 抑制神经细胞凋亡，减轻神经炎症反应 Inhibit neuronal apoptosis, alleviate neuroinflammatory responses
	羟基红花黄色素 A[61] HYSA	PI3K/AKT/FOXO1↑, PI3K↑, p-AKT↑, p-FOXO1↑, TNF-α↓, IL-6↓, NO↓ 减轻神经炎症反应 Alleviate neuroinflammatory responses
	淫羊藿次苷Ⅱ[65] ICSⅡ	PI3K/AKT↑, PI3K↑, p-AKT↑, p-AKT/AKT↑, cleaved Caspase-3↓, Bax↓, Bcl-2↑, Bax/Bcl-2↓ 抑制神经细胞凋亡，减轻神经炎症反应 Inhibit neuronal apoptosis, alleviate neuroinflammatory responses
萜类 Terpenes	银杏二萜内酯[68] GDL	PI3K/AKT↑, p-PI3K/PI3K↑, p-AKT/AKT↑, Bcl-2↑, cleaved Caspase-3↓, Bax↓ 抑制神经细胞凋亡，延缓衰老，保护神经元 Inhibit neuronal apoptosis, delay ageing, protect neurons
	酸枣仁皂苷 A[71] JuA	PI3K/AKT/GSK-3β↑, PI3K↑, AKT↑, CREB↑, *Bcl*-2 mRNA↑, *GSK*-3*β* mRNA↓ 抑制神经细胞凋亡，修复神经细胞损伤 Inhibit neuronal apoptosis, repaie nerve cell damage
	青蒿素[76] ART	PI3K/AKT↑, PI3K↑, p-AKT↑, SYN↑, PSD-95↑ 改善突触可塑性，提高认知功能 Improve aynaptic plasticity, enhance cognitive function
酚类 Phenols	白藜芦醇[78] RSV	PI3K/AKT↑, IL-1β↓, IL-6↓, PI3K↑, p-PI3K↑, AKT↑, p-AKT↑ 减轻神经炎症反应，降低脑梗死面积，保护神经细胞 Alleviate neuroinflammatory responses, reduce the area of cerebral infarction, protect nerve cells
苷类 Glycosides	延龄草总皂苷[85] TST	PI3K/AKT↑, PI3K↑, Bcl-2↑, SYN↑, PSD-95↑, p-AKT↑, Bax↓, Caspase-3↓ 抑制神经细胞凋亡，改善突触可塑性 Inhibit neuronal apoptosis, improve aynaptic plasticit
醌类 Quinones	芦荟大黄素[87] AE	PI3K/AKT/mTOR↓, p-PI3K↓, p-AKT↓, p-mTOR↓, Beclin-1↑, LC3II/I↑, p62↓ 调节细胞自噬 Regulate cellular autophagy
其他 Other	山蜡梅挥发油[89] EO	BDNF/TrkB/PI3K/AKT↑, BDNF↑, TrkB↑, p-TrkB↑, PI3K↑, p-AKT↑, Caspase-3↓ 抑制神经细胞凋亡 Inhibit neuronal apoptosis
	荷叶碱[93] NF	PI3K/AKT与Nrf2/xCT/GPX4轴↑, TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓, p-PI3K↑, p-AKT↑, Nrf2↑, xCT↑, GPX4↑ 减轻神经炎症反应 Alleviate neuroinflammatory responses
	奇任醇[94] KIR	PI3K/AKT/FoxO3a↑, PI3K↑, p-AKT/AKT↑, p-FoxO3a↑, SOD↑, GSH↑, MDA↓, ROS↓, cleaved Caspase-3/Caspase-3↓, Bax↓, Bcl-2↑ 抗氧化应激，抑制神经细胞凋亡 Resist oxidative stress, inhibit neuronal apoptosis

注：↓表示下调；↑表示上调。

Note. ↓ incidates downregulation；↑ incidates upregulation.

3.2 中药复方

不忘散加味方（modified bu wang san decoction，MBWSD）的关键活性化合物可发挥抗炎、抗氧化的神经保护作用[95]。杨婕等[96]研究表明，MBWSD 能改善 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）大鼠的糖脂代谢、胰岛素抵抗，并通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，上调 LC3II/I、Beclin-1 表达，下调 TNF-α、IL-1β、IL-6 蛋白表达，减轻神经炎症反应及氧化应激，促进血管再生，保护神经元，最终改善认知功能。王杰等[97]研究表明，解毒益智方（jiedu yizhi formula，JDYZF）能激活阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）小鼠模型中的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，进而促进小胶质细胞向 M2 型极化，升高 IL-13、IL-4 抗炎因子并减少 TNF-α、IL-1β 促炎因子的释放，抑制神经炎症反应，有效改善认知功能。张红晓等[98]研究证明，天麻钩藤饮（tianma gouteng decoction，TMGTD）可能通过提高大鼠海马组织中 PI3K、AKT、Bcl-2 的蛋白表达水平，下调 Bax、Caspase-3

表达，抑制细胞凋亡，改善脑灌注、降低血压，进而改善大鼠学习认知功能。动物实验表明黑逍遥散（hei xiaoyao san decoction，HXYSD）能通过降低神经炎症水平、减轻氧化应激、调节自噬及肠道菌群等多种途径改善认知障碍[99]。刘佳敏等[100]研究表明，HXYSD 可通过激活 PI3K/AKT 信号通路并下调 PTEN 表达，进而调控海马区 Bcl-2、Bax、Caspase-3 凋亡相关蛋白，从而改善肝郁失眠大鼠的认知功能障碍。除 PTEN 外，丝裂原活化蛋白激酶 1（mitogen-activated protein kinase 1，MAPK1）、Bcl-2 样蛋白 11（Bcl2-like 11，BCL2L11）基因为富集于 PI3K/AKT 信号通路的关键基因，HXYSD 可下调 MAPK1、BCL2L11 的表达来延缓认知损伤，进一步证明其作用与阳性药右佐匹克隆存在类似。张运辉等[101]通过双侧颈总动脉结扎法建立血管性痴呆（Vascular dementia，VD）大鼠模型，经丹龙醒脑方（danlong-xingnao decoction，DLXND）给药后显著降低大鼠的逃避潜伏期，通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，降低氧化应激反应，抑制神经细胞凋亡，促进血管生成和神经功能恢复，从而改善学习记忆。林智颖等[102]研究表明，通过构建携带 5 个家族性阿尔茨海默病突变的转基因小鼠（transgenic mice with five familial Alzheimer’s disease mutations，5xFAD）发现，调补心肾方（tiaobu-xinshen decoction，TBXSD）通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路显著改善小鼠突触超微结构，上调 PSD-95、N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 亚基（N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1，NMDAR1）、CaMKIIα 等突触相关蛋白表达，进而改善 AD 模型小鼠的认知障碍。在阿尔茨海默病合并胰岛素抵抗（Alzheimer’s disease-insulin resistance，AD-IR）小鼠模型中，洗心汤（xixin decoction，XXD）被证实具有改善认知和神经保护的作用，通过降低小鼠模型中 β-淀粉样蛋白 42（amyloid-β 42，Aβ42）、p-Tau 水平显著改善小鼠的空间学习及记忆能力，同时激活 PI3K/AKT/GSK-3β 信号通路，进而调控下游凋亡相关蛋白，并有效减轻氧化应激损伤，最终发挥治疗效果[103]。王妍等[104]研究发现，在 APP/PS1 双转基因小鼠模型中，交泰丸（jiaotai wan decoction，JTW）被证实可通过激活 PI3K/AKT/GSK-3β 通路，改善中枢胰岛素抵抗并同步上调海马和皮质中 GLUT1、GLUT3、GLUT4 的表达，共同改善了脑组织的葡萄糖摄取与能量代谢，最终减轻了神经元损伤并恢复学习记忆能力。杨帆等[105]研究发现，补肾活血方（bushen-huoxue decoction，BSHXD）对 VD 模型认知功能的改善作用，与其激活 PI3K/AKT/mTOR 通路以修复神经损伤和增强突触可塑性密切相关。李晓宁等[106]研究发现，地黄饮子（dihuang-yinzi decoction，DHYZ）能激活 VEGF/PI3K/AKT 信号通路，表现为 p-PI3K、p-AKT 及下游 Bcl-2、VEGFR2 蛋白表达的上调，这一机制共同促进了脑内血管新生并抑制了神经元凋亡，进而驱动 VD 大鼠神经功能恢复与认知改善。刘燕等[107]研究发现，通脑饮（tongnao decoction，TND）对卒中后神经认知功能的改善作用，与其调控 PI3K/AKT/GSK-3β 通路以促进血管新生和组织修复密切相关，同时通过升高 5-溴-2’-脱氧尿苷（5-bromo-2’-deoxyuridine，BrdU）、分化簇 34（cluster of differentiation 34，CD34）表达水平可促进血管新生。现将中药复方通过调控 PI3K/AKT 信号通路抵抗 PSCI 的作用机制总结如下。见表 2。

表2 中药复方调控PI3K/AKT信号通路防治PSCI的研究

Table 2 Study on the regulation of PI3K/AKT signalling pathway by traditional Chinese medicine compounds for the prevention and treatment of PSCI

中药复方 Traditional Chinese medicine compound	组成 Compose	作用靶点/调控机制 Target/Regulatory mechanism
不忘散加味方[96] MBWSD	远志，石菖蒲，人参，茯苓，茯神 *Polygala tenuifolia, Acorus tatarinowii , Panax ginseng, Poria cocos, Poria cocos (processed)*	PI3K/AKT/mTOR↓, p-PI3K/PI3K↑, p-AKT/AKT↑, p-mTOR/mTOR↑, TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓, LC3II/I↑, Beclin-1↑ 减轻神经炎症反应，抗氧化应激，促进血管再生，保护神经元，改善认知功能 Alleviate neuroinflammatory responses, resist oxidative stress, promote vascular regeneration, protect neurons, improve cognitive function
解毒益智方[97] JDYZF	川芎，黄连，益智仁，龟板胶，地龙，山茱萸，酒大黄 *Ligusticum chuanxiong, Coptis chinensis, Alpinia oxyphylla, Chinemys reevesii, Pheretima aspergillum, Cornus officinalis, Rheum palmatum (wine-processed)*	PI3K/AKT/mTOR↑, p-PI3K↑, p-AKT↑, p-mTOR↑, *mTOR* mRNA↑, TNF-α↓, IL-1β↓, IL-13↑, IL-4↑ 减轻神经炎症反应，改善认知功能 Alleviate neuroinflammatory responses, improve cognitive function

天麻钩藤饮[104] TMGTD	天麻，钩藤，石决明，山栀子，黄芩，川牛膝，杜仲，益母草，桑寄生，夜交藤，朱茯神 *Gastrodia elata, Uncaria rhynchophylla , Haliotis diversicolor, Gardenia jasminoides, Scutellaria baicalensis, Cyathula officinalis, Eucommia ulmoides, Leonurus japonicus, Taxillus chinensis, Polygonum multiflorum, Poria cocos (processed with cinnabar)*	PI3K/AKT↑, p-PI3K↑, p-AKT↑, Bcl-2↑, Bax↓, Caspase-3↓ 抑制神经细胞凋亡 Inhibit neuronal apoptosis
黑逍遥散[100] HXYSD	熟地，柴胡，当归，白芍，茯苓，白术，生姜，甘草，薄荷 *Rehmannia glutinosa, Bupleurum chinense, Angelica sinensisPaeonia lactiflora, Poria cocos, Atractylodes macrocephala, Zingiber officinale, Glycyrrhiza uralensis, Mentha haplocalyx*	PI3K/AKT↑, p-PI3K↑, p-AKT↑, Bcl-2↑, Bax↓, Caspase-3↓, *PTEN* mRNA↓, *MAPK*1 mRNA↓, *BCL2L*11 mRNA↓ 抑制神经细胞凋亡，减轻神经炎症反应，改善认知功能 Inhibit neuronal apoptosis, alleviate neuroinflammatory responses, improve cognitive function
丹龙醒脑方[101] DLXND	丹参，地龙，三七，淫羊藿，菟丝子，远志，石菖蒲 *Salvia miltiorrhiza, Pheretima aspergillum, Panax notoginseng, Epimedium brevicornu, Cuscuta chinensis, Polygala tenuifolia, Acorus tatarinowii*	PI3K/AKT/mTOR↑, PI3K↑, AKT↑, mTOR↑,, VEGF↑, Bcl-2↑, Bax↓, SOD↑, GSH-Px↑, MDA↓ 抑制神经细胞凋亡，抗氧化应激，促进血管再生 Inhibit neuronal apoptosis, resist oxidative stress, promote vascular regeneration
调补心肾方[102] TBXSD	党参，制首乌，枸杞子，山茱萸，黄精，全当归，赤芍，石菖蒲，远志，五味子，黄芪 *Codonopsis pilosula, Polygonum multiflorum (processed), Lycium barbarum, Cornus officinalis, Polygonatum sibiricum, Angelica sinensis, Paeonia lactiflora, Acorus tatarinowii, Polygala tenuifolia, Schisandra chinensis, Astragalus membranaceus*	PI3K/AKT/mTOR↑, p-PI3K/PI3K↑, p-AKT/AKT↑, p-mTOR/mTOR↑, PSD-95↑, p-NMDAR1/NMDAR1↑, p-CaMKIIa/CaMKIIa↑ 改善突触可塑性 Improve synaptic plasticity
洗心汤[103] XXD	人参，姜半夏，茯神，酸枣仁，陈皮，神曲，石菖蒲，甘草，附子，炮附片 *Panax ginseng, Pinellia ternata (ginger-processed), Poria cocos (processed), Ziziphus jujuba* var. *spinosa, Citrus reticulata, Massa Medicata Fermentata (fermented-processed), Acorus tatarinowii, Glycyrrhiza uralensis, Aconitum carmichaelii, Aconitum carmichaelii (processed)*	PI3K/AKT/GSK-3β↑, Aβ42↓, p-Tau↓, ROS↓, MDA↓, SOD↑, GSH-Px↑, Bcl-2↑, Bax↓, Caspase-3↓ 抑制神经细胞凋亡，减轻神经炎症反应，抗氧化应激 Inhibit neuronal apoptosis, alleviate neuroinflammatory responses, resist oxidative stress
交泰丸[104] JTW	黄连，肉桂 *Coptis chinensi, Cinnamomum cassia*	PI3K/AKT/GSK-3β↑, PI3K↑, *PI3K* mRNA↑, AKT↑, *AKT* mRNA↑, *GSK-3β* mRNA↑, GULT1↑, GULT3↑, GULT4↑ 调节能量代谢，改善脑部神经元损伤 Regulate energy metabolism, improve brain neuronal damage
补肾活血方[105] BSHXD	人参，益智仁，核桃仁，制首乌，川芎，郁金，当归，丹参 *Panax ginseng, Alpinia oxyphylla, Juglans regia, Polygonum multiflorum (processed), Ligusticum chuanxiong, Curcuma wenyujin, Angelica sinensis, Salvia miltiorrhiza*	PI3K/AKT/mTOR↑, PI3K↑, AKT↑, *mTOR* mRNA↑, SYN↑, PSD-95↑ 改善突触可塑性，抑制神经元凋亡，保护神经元 Improve synaptic plasticity，inhibit neuronal apoptosis，protect neurons
地黄饮子[106] DHYZ	熟地黄，巴戟天，山茱萸，石斛，肉苁蓉，炮附子，五味子，茯苓，麦冬，石菖蒲，远志，薄荷 *Rehmannia glutinosa, Morinda officinalis, Cornus officinalis，Dendrobium nobile, Cistanche deserticola, Aconitum carmichaelii (processed), Schisandra chinensis, Poria cocos, Ophiopogon japonicus, Acorus tatarinowii, Polygala tenuifolia, Mentha haplocalyx*	VEGF/PI3K/AKT↑, PI3K↑, AKT↑, Bcl-2↑, VEGFR2↓, Bax↓ 促进血管新生，抑制神经元凋亡 Promote vascular regeneration，inhibit neuronal apoptosis
通脑饮[107] TND	川芎，制天南星，天麻，钩藤，红景天，九节菖蒲，僵蚕，水蛭 *Ligusticum chuanxiong, Arisaema erubescens, Gastrodia elata, Uncaria rhynchophylla, Rhodiola crenulata , Anemone altaica, Bombyx mori, Whitmania pigra*	PI3K/AKT/GSK-3β↑, PI3K↑, AKT↑, p-PI3K↑, p-AKT↑, GSK-3β↑, p-GSK-3β↑, BrdU↑, CD34↑ 促进血管新生 Promote vascular regeneration

注：↓表示下调；↑表示上调。

Note. ↓ incidates downregulation；↑ incidates upregulation.

3.3 中成药

有研究表明，黄精健脑颗粒（huangjing-jiannao granules，HJJNG）可通过增加神经元核抗原

（neuronal nuclei antigen，NeuN）蛋白表达，显著减轻双侧颈总动脉永久性结扎模型（two-vessel occlusion，2-VO）大鼠海马 CA1 区神经元损伤和丢失，同时抑制海马组织相关蛋白表达，提高核因子-κB 抑制蛋白 α（NF-κB inhibitor α，IκBα）蛋白表达，降低血清炎症因子含量，促进脑血流量恢复，改善学习与记忆能力[108]。韩沁等[109]通过体外实验研究发现，复方苁蓉益智胶囊（fufang congrong yizhi capsule，FCYC）改善认知障碍的作用机制，可能与上调 PI3K、AKT 蛋白表达，降低促炎因子分泌量有关。前期研究显示，生慧颗粒（shenghui granules，SHG）具有抑制神经炎症、改善突触可塑性等作用[110,111]。张旖旎等[112]更进一步研究显示，在 APP/PS1 双转基因小鼠中，生慧颗粒被证实可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，调控关键自噬指标，从而激活细胞自噬，发挥神经保护作用。杨烁等[113]发现，养血口服液（yangxue oral liquid，YXOL）可通过激活 APP/PS1 双转基因小鼠的 PI3K/AKT 信号通路，上调相关基因表达，并减轻神经炎症反应，从而发挥神经保护作用并改善其学习记忆功能。现将中成药通过调控 PI3K/AKT 信号通路缓解 PSCI 的作用机制总结如表 3 所示。

表3 中成药调控PI3K/AKT信号通路防治PSCI的研究

Table 3 Study on the regulation of PI3K/AKT signalling pathway by Chinese patent medicine for the prevention and treament of PSCI

中成药 Chinese patent medicine	组成 Compose	作用靶点/调控机制 Target/Regulatory mechanism
黄精健脑颗粒[108] HJJNJ	黄精，葛根，茯苓，丹参，酸枣仁，人参，远志，人工牛黄 *Polygonatum sibiricum*，*Pueraria lobata* ，*Poria cocos*，*Salvia miltiorrhiza*，*Ziziphus jujuba* var. *spinosa*，*Panax ginseng*，*Polygala tenuifolia*，Calculus Bovis Artifactus	PI3K/AKT↓, PI3K↓, p-AKT↓, NF-κB↑, p65↓, IκBα↑, TNF-α↓, IL-1β↓, NeuN↑ 减轻神经炎症反应，减轻神经元损伤 Alleviate neuroinflammatory responses, alleviate neuronal damage
复方苁蓉益智胶囊[109] FCYC	肉苁蓉，何首乌，荷叶，漏芦，地龙 *Cistanche deserticola*，*Polygonum multiflorum*，*Nelumbo nucifera*，*Rhaponticum uniflorum*，*Pheretima aspergillum*	PI3K/AKT↑, p-PI3K↑, p-AKT↓, Bcl-2↑, Bax↓, Caspase-3↓, IL-1β↓, TNF-α↓, IL-6↓, , Bcl-2/Bax↑ 减轻神经炎症反应，抑制神经细胞凋亡 Alleviate neuroinflammatory responses, inhibit neuronal apoptosis
生慧颗粒[112] SHG	熟地，山茱萸，远志，酸枣仁，柏子仁，茯神，人参，石菖蒲，白芥子 *Rehmannia glutinosa(processed)*，*Cornus officinalis*，*Polygala tenuifolia*，*Ziziphus jujuba* var. *spinosa*，*Platycladus orientalis*，*Poria cocos (processed)*，*Panax ginseng*，*Acorus tatarinowii*，*Sinapis alba*	PI3K/AKT/mTOR↓, PI3K↓, p-PI3K↓, AKT↓, p-AKT↓, mTOR↓, p-mTOR↓, p62↓, Beclin-1↑, LC3II./LC3Ⅰ↑ 调节细胞自噬，保护神经细胞 Regulate cellular autophagy, protect nerve cells
养血口服液[113] YXOL	皂矾，沙棘，山楂，大枣 Melanteritum，*Hippophae rhamnoides*，*Crataegus pinnatifida*，*Ziziphus jujuba*	PI3K/AKT↑, PI3K↑, *AKT* mRNA↑, TNF-α↓ 减轻神经炎症反应，抑制神经细胞凋亡 Alleviate neuroinflammatory responses, inhibit neuronal apoptosis

注：↓表示下调；↑表示上调。

Note. ↓ incidates downregulation；↑ incidates upregulation.

4 小结与展望

PSCI 的发病机制复杂，目前治疗手段多为对症治疗，无法阻止病程发展也不能实现彻底治愈，存在治疗周期长，依从性差等局限。越来越多证据表明，PI3K/AKT 通路的调控在治疗 PSCI 方面展现出巨大的潜力。PI3K/AKT 信号通路可通过发挥抗炎、抗氧化应激、促进神经发生、增强突触可塑性等作用，起到延缓 PSCI 进展的作用。本文以 PI3K/AKT 信号通路在 PSCI 中的作用机制为主要线索，对中药单体成分、中药复方、中成药在调控该信号通路中的潜在作用进行了系统总结，为指导 PSCI 的临床治疗提供理论基础。尽管当前研究取得了丰硕成果，但仍存在若干问题有待深入探索，（1）多数研究证实了中药干预后通路关键蛋白磷酸化水平的变化，但对其上游受体如何被中药成分特异性激活，以及下游更精细的效应网络仍挖掘不足；（2）当前研究多将复方视为一个整体，其多组分如何协同调控 PI3K/AKT 网络，何者为君、何者为使，尚未明晰；（3）现有研究绝大多数基于动物模型，高质量的临床研究相对匮乏；（4）PI3K/AKT 通路在不同疾病时期和不同细胞类型（神经元、胶质细胞、血管内皮细胞）中的作用可能存在差异。中药干预的最佳时间窗口、长期用药的安全性及耐受性，仍需系统评估。综上所述，在现有研究的基础上，以 PI3K/AKT 信号通路为切入点，进

一步探究中医药调控 PI3K/AKT 在其中发挥的具体作用机制，并尝试探索更多中医药特色方法调控 PI3K/AKT 信号通路治疗 PSCI 的潜能，中医药有望在 PSCI 的防治领域发挥更重要的作用，为全球脑卒中患者的认知康复提供方案。

参考文献

[1] El Husseini N, Katzan I L, Rost N S, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: a scientific statement from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2023, 54(6): e272-e291.

[2] Rost N S, Brodtmann A, Pase M P, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia [J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1252-1271.

[3] Teng Z, Dong Y, Zhang D, et al. Cerebral small vessel disease and post-stroke cognitive impairment [J]. Int J Neurosci, 2017, 127(9): 824-830.

[4] Zhang X, Yuan M, Yang S, et al. Enriched environment improves post-stroke cognitive impairment and inhibits neuroinflammation and oxidative stress by activating Nrf2-ARE pathway [J]. Int J Neurosci, 2021, 131(7): 641-649.

[5] Zheng T, Jiang T, Ma H, et al. Targeting PI3K/Akt in cerebral ischemia reperfusion injury alleviation: from signaling networks to targeted therapy [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(10): 7930-7949.

[6] 王楠， 薛安宁， 高利娜， 等. 中药治疗卒中后认知障碍作用机制的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志， 2024， 22（8）： 1452-1456.
Wang N, Xue A N, Gao L N, et al. Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of post-stroke cognitive impairment [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2024, 22(8): 1452-1456.

[7] Glaviano A, Foo A S C, Lam H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 138.

[8] Liu T, Li X, Zhou X, et al. PI3K/AKT signaling and neuroprotection in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic perspectives [J]. Neural Regen Res, 2025, 20(10): 2758-2775.

[9] Djordjevic S, Driscoll P C. Structural insight into substrate specificity and regulatory mechanisms of phosphoinositide 3-kinases [J]. Trends Biochem Sci, 2002, 27(8): 426-432.

[10] Tang J L, Xin M, Zhang L C. Protective effect of Astragalus membranaceus and Astragaloside IV in sepsis-induced acute kidney injury [J]. Aging, 2022, 14(14): 5855-5877.

[11] Leiphrakpam P D, Are C. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway as a target for colorectal cancer treatment [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(6): 3178.

[12] Lee E Y, Kim S M, Hwang J H, et al. Glutamyl-prolyl-tRNA synthetase 1 coordinates early endosomal anti-inflammatory AKT signaling [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6455.

[13] Sang X N, Ying J, Wan X, et al. Screening of bioactive fraction of Radix Paeoniae alba and enhancing anti-allergic asthma by stir-frying through regulating PI3K/AKT signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 863403.

[14] 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: 513.

[15] Pankaew S, Potier D, Grosjean C, et al. Calcium signaling is impaired in PTEN-deficient T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Front Immunol, 2022, 13: 797244.

[16] Iranpanah A, Kooshki L, Moradi S Z, et al. The exosome-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in neurological diseases [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(3): 1006.

[17] Razani E, Pourbagheri-Sigaroodi A, Safaroghli-Azar 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.

[18] Fu Y J, Xu B, Huang S W, et al. Baicalin prevents LPS-induced activation of TLR4/NF-κB p65 pathway and inflammation in mice via inhibiting the expression of CD14 [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(1): 88-96.

[19] 胡隽， 赵晓东， 许松. 细胞程序性死亡在前列腺癌诊疗中作用的研究进展 [J]. 中华男科学杂志， 2023， 29（5）： 455-460.
Hu J, Zhao X D, Xu S. Role of programmed cell death in the diagnosis and treatment of prostate cancer: an update [J]. Natl J Androl, 2023, 29(5): 455-460.

[20] Ketelut-Carneiro N, Fitzgerald K A. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis-oh my! the many ways a cell can die [J]. J Mol Biol, 2022, 434(4): 167378.

[21] Zhang X, Fan L, Yang L, et al. DAPK1 mediates cognitive dysfunction and neuronal apoptosis in PSD rats through the ERK/CREB/BDNF signaling pathway [J]. Behav Brain Res, 2024, 471: 115064.

[22] Wang B, Wang L, Qu Y, et al. Chitosan oligosaccharides exert neuroprotective effects via modulating the PI3K/Akt/Bcl-2 pathway in a Parkinsonian model [J]. Food Funct, 2022, 13(10): 5838-5853.

[23] 杨洁， 邓于新， 彭亚倩， 等. 抑制 PI3K/AKT/GSK-3β 信号通路对冈田酸诱导原代星形胶质细胞衰老情况的影响 [J]. 中国老年学杂志， 2023， 43（13）： 3187-3192.
Yang J, Deng Y X, Peng Y Q, et al. Effect of inhibiting PI3K/AKT/GSK-3β signaling pathway on the senes-cence of primary astrocytes induced by okadaic acid [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(13): 3187-3192.

[24] Vélez D E, Mestre-Cordero V E, Hermann R, et al. Rosuvastatin protects isolated hearts against ischemia-reperfusion injury: role of Akt-GSK-3β, metabolic environment, and mitochondrial permeability transition pore [J]. J Physiol Biochem, 2020, 76(1): 85-98.

[25] 姜辉， 凡畅， 汪永忠， 等. 智脑胶囊调控 PI3K/AKT/GSK-3β 信号通路诱导阿尔茨海默病模型细胞增殖的研究 [J]. 中国医院药学杂志， 2022， 42（24）： 2612-2617.
Jiang H, Fan C, Wang Y Z, et al. Investigation of Zhinao Capsule induces proliferation of Alzheimer's disease model cells by PI3K/AKT/GSK-3β signal pathway [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(24): 2612-2617.

[26] 仲丽丽， 路鑫， 于颖， 等. 基于 PI3K/AKT/GSK-3β 信号通路探讨 EA 改善 APP/PS1 双转基因小鼠认知功能障碍的内在机制 [J]. 中国药理学通报， 2024， 40（1）： 90-98.
Zhong L L, Lu X, Yu Y, et al. Mechanism of ellagic acid improving cognitive dysfunction in APP/PS1 double transgenic mice based on PI3K/AKT/GSK-3β signaling pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2024, 40(1): 90-98.

[27] Lei W, Zhuang H, Huang W, et al. Neuroinflammation and energy metabolism: a dual perspective on ischemic stroke [J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 413.

[28] Gabbouj S, Ryhänen S, Marttinen M, et al. Altered insulin signaling in Alzheimer's disease brain-special emphasis on PI3K-Akt pathway [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 629.
[29] Chen Q, Mo R, Wu N, et al. Berberine ameliorates diabetes-associated cognitive decline through modulation of aberrant inflammation response and insulin signaling pathway in DM rats [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 334.
[30] 苏婧， 崔镇海， 金美英． 基于 PI3K/AKT/GSK3β 通路探讨解毒通络调肝方对 2 型糖尿病认知障碍大鼠的影响 [J]． 中国兽医学报， 2023， 43（11）： 2347-2353．
Su J, Cui Z H, Jin M Y. Effects of Jiedu Tongluo Tiaogan decoction on type 2 diabetes mellitus cognitive impairment mice based on PI3K/AKT/GSK3βpathway [J]. Chin J Vet Sci, 2023, 43(11): 2347-2353.
[31] Weichhart T. mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: a mini-review [J]. Gerontology, 2018, 64(2): 127-134.
[32] Stekic A, Zeljkovic M, Zaric Kontic M, et al. Intermittent theta burst stimulation ameliorates cognitive deficit and attenuates neuroinflammation via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in Alzheimer's-like disease model [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 889983.
[33] Jeong Y H, Kim T I, Oh Y C, et al. Selaginella tamariscina inhibits glutamate-induced autophagic cell death by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathways [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11445.
[34] 王维刚， 王芃， 阳志强， 等． 毛蕊花糖苷药理作用研究进展 [J]． 国际药学研究杂志， 2020， 47（12）： 1078-1087．
Wang W G, Wang P, Yang Z Q, et al. Pharmacological effects of verbascoside: research advances [J]. J Int Pharm Res, 2020, 47(12): 1078-1087.
[35] Sandvig I, Augestad I L, Håberg A K, et al. Neuroplasticity in stroke recovery. The role of microglia in engaging and modifying synapses and networks [J]. Eur J Neurosci, 2018, 47(12): 1414-1428.
[36] Huang Y, Liao X, Wang H, et al. Effects of imperatorin on apoptosis and synaptic plasticity in vascular dementia rats [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 8590.
[37] Kinjo E R, Rodríguez P X R, dos Santos B A, et al. New insights on temporal lobe epilepsy based on plasticity-related network changes and high-order statistics [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(5): 3990-3998.
[38] 谢峥嵘， 肖豆， 唐雅妮， 等． 电针手厥阴心包经穴对大脑中动脉栓塞模型大鼠不同时点脑组织突触素及突触后致密蛋白-95 表达的影响 [J]． 中国中医药信息杂志， 2022， 29（6）： 62-68．
Xie Z R, Xiao D, Tang Y N, et al. Effects of electroacupuncture on the acupoints of pericardium meridian on the expressions of SYP and PSD-95 in brain tissue of middle cerebral artery occlusion model rats [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2022, 29(6): 62-68.
[39] 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．
Zhang J, Zhou Y, Ma Y Z, et al. Effect of Bushen Tongluo prescription on synaptic plasticity of hippocampal neurons of vascular dementia model rats based on PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(18): 25-31.
[40] Compans B, Camus C, Kallergi E, et al. NMDAR-dependent long-term depression is associated with increased short term plasticity through autophagy mediated loss of PSD-95 [J]. Nat Commun, 2021, 12: 2849.
[41] Silva D F, Empadinhas N, Cardoso S M, et al. Neurodegenerative microbially-shaped diseases: oxidative stress meets neuroinflammation [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(11): 2141.
[42] Hirsch E C, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(4): 382-397.
[43] Poh L, Sim W L, Jo D G, et al. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment [J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1): 4.
[44] Uko N E, Güner O F, Matesic D F, et al. Akt pathway inhibitors [J]. Curr Top Med Chem, 2020, 20(10): 883-900.
[45] Yan T, Zhang X, Mao Q, et al. Alpinae Oxyphyllae Fructus alleviated LPS-induced cognitive impairments via PI3K/AKT/NF-κB signaling pathway [J]. Environ Toxicol, 2022, 37(3): 489-503.
[46] Goldberg D J, Zak V, Goldstein B H, et al. Results of the FUEL trial [J]. Circulation, 2020, 141(8): 641-651.
[47] 朱宇， 徐文静， 张元瑜， 等． 槲皮素通过 NF-κB 信号通路调控银屑病角质形成细胞的增殖、炎症和氧化应激 [J]． 临床与病理杂志， 2024， 44（5）： 647-655．
Zhu Y, Xu W J, Zhang Y Y, et al. Quercetin regulates proliferation, inflammation, and oxidative stress in psoriatic keratinocytes via the NF-κB signaling pathway [J]. J Clin Pathological Res, 2024, 44(5): 647-655.
[48] Ming M, Hu W, Xie G, et al. Dendrobium Nobile polysaccharides attenuates ferroptosis and improves cognitive function in vascular dementia rats [J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2023, 38: 15333175231185236.
[49] 张敏， 李学， 袁志臻， 等． 基于网络药理学和体外实验的川芎抗 SH-SY5Y 细胞氧化损伤研究 [J]． 天然产物研究与开发， 2026， 38（4）： 873-882， 837．
Zhang M, Li X, Yuan Z Z, et al. Effect of Ligusticum chuanxiong against oxidative damage in SH-SY5Y cells based on network pharmacology and in vitro experiments [J]. Nat Prod Res Dev, 2026, 38(4): 873-882, 837.
[50] Gallego I, Villate-Beitia I, Saenz-Del-Burgo L, et al. Therapeutic opportunities and delivery strategies for brain revascularization in stroke, neurodegeneration, and aging [J]. Pharmacol Rev, 2022, 74(2): 439-461.
[51] Arenillas J F, Sobrino T, Castillo J, et al. The role of angiogenesis in damage and recovery from ischemic stroke [J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2007, 9(3): 205-212.
[52] Thomas T, Miners S, Love S. Post-mortem assessment of hypoperfusion of cerebral cortex in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Brain, 2015, 138(Pt 4): 1059-1069.
[53] 陈婕， 唐鑫， 陈盼， 等． 基于改良大鼠双侧颈总动脉结扎法建立血管性痴呆模型探讨脑血流量变化规律及对血管新生相关蛋白的影响 [J]． 中国实验动物学报， 2023， 31（11）： 1423-1430．
Chen J, Tang X, Chen P, et al. Modified bilateral carotid artery ligation to establish a vascular dementia rat model and investigate changes in cerebral blood flow and effects on angiogenesis-related proteins [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(11): 1423-1430.
[54] Beker M C, Caglayan B, Caglayan A B, et al. Interaction of melatonin and Bmal1 in the regulation of PI3K/AKT pathway components and cellular survival [J]. Sci Rep, 2019, 9: 19082.
[55] 钟文闻， 邹正寿， 向庆伟． 黄芩苷通过 PI3K/AKT/eNOS 通路保护脑微出血大鼠神经损伤 [J]． 天津医药， 2025， 53（5）： 468-473．
Zhong W W, Zou Z S, Xiang Q W. Protective effect of baicalin on nerve injury in rats with cerebral microbleeds through PI3K/AKT/eNOS pathway [J]. Tianjin Med J, 2025, 53(5): 468-473.
[56] Sun P, Zhang K, Hassan S H, et al. Endothelium-targeted deletion of microRNA-15a/16-1 promotes poststroke angiogenesis and improves long-term neurological recovery [J]. Circ Res, 2020, 126(8): 1040-1057.

[57] 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.
[58] Yang R, Wang R, Xu A, et al. Mitigating neurodegenerative diseases: the protective influence of baicalin and baicalein through neuroinflammation regulation [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1425731.
[59] 刘环环， 李瑞青， 高静， 等． 羟基红花黄色素 A 对缺血性脑卒中神经保护作用及机制的研究进展 [J]． 中国药学杂志， 2022， 57（10）： 773-778．
Liu H H, Li R Q, Gao J, et al. Research progress on the neuroprotective mechanism of hydroxysafflor yellow A on ischemic stroke [J]. Chin Pharm J, 2022, 57(10): 773-778.
[60] 汪洁， 陈纶华， 李涵乔， 等． 羟基红花黄色素 A 对缺血再灌注损伤保护机制的研究进展 [J]． 医学综述， 2022， 28（14）： 2739-2745．
Wang J, Chen L H, Li H Q, et al. Research progress in protective mechanism of hydroxysafflor yellow A against ischemia-reperfusion injury [J]. Med Recapitulate, 2022, 28(14): 2739-2745.
[61] 冯永岗， 韩云， 王咪咪， 等． 羟基红花黄色素 A 通过 PI3K/AKT/FOXO1 通路减轻 LPS 诱导的神经炎症 [J]． 中药药理与临床， 2025， 41（9）： 59-64．
Feng Y G, Han Y, Wang M M, et al. Reduction of LPS-induced neuroinflammation by hydroxysafflor yellow pigment a via PI3K/AKT/Foxo1 signaling pathway [J]. Pharmacol Clin Chin Materia Med, 2025, 41(9): 59-64.
[62] 鞠静， 谭人千， 潘宇政． 淫羊藿次苷Ⅱ的药理作用研究进展 [J]． 中南药学， 2019， 17（1）： 65-69．
Ju J, Tan R Q, Pan Y Z. Research progress in pharmacological effect of icariside Ⅱ [J]. Cent South Pharm, 2019, 17(1): 65-69.
[63] Deng Y, Long L, Wang K, et al. Icariside II, a broad-spectrum anti-cancer agent, reverses beta-amyloid-induced cognitive impairment through reducing inflammation and apoptosis in rats [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 39.
[64] Xiao H H, Chen J C, Li H, et al. Icarisid II rescues cognitive dysfunction via activation of Wnt/β-catenin signaling pathway promoting hippocampal neurogenesis in APP/PS1 transgenic mice [J]. Phytother Res, 2022, 36(5): 2095-2108.
[65] 施懿峻， 王翠， 闻彩名， 等． 淫羊藿次苷Ⅱ调控 PI3K/Akt 信号通路对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力的影响 [J]． 中国现代中药， 2024， 26（7）： 1164-1172．
Shi Y J, Wang C, Wen C M, et al. Effect of icariside Ⅱ on learning and memory abilities of mice with Alzheimer's disease via regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. Mod Chin Med, 2024, 26(7): 1164-1172.
[66] 杜晓， 韩舟， 何斌， 等． 银杏二萜内酯葡胺注射液对急性缺血性脑卒中再通成功患者预后的影响 [J]． 药物评价研究， 2023， 46（3）： 607-613．
Du X, Han Z, He B, et al. Effect of Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection on prognosis of patients with successful recanalization of acute ischemic stroke [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(3): 607-613.
[67] 徐小波， 武子寅， 张新庄， 等． 银杏二萜内酯葡胺注射液及其银杏二萜内酯成分抗人脐静脉内皮细胞氧糖剥夺损伤的转录组学研究 [J]． 中草药， 2023， 54（13）： 4233-4244．
Xu X B, Wu Z Y, Zhang X Z, et al. Transcriptome study of Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection and its components against oxygen-glucose deprivation damage in HUVEC-T1 cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(13): 4233-4244.
[68] 王艳， 郭家欣， 张倩霞， 等． 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨银杏二萜内酯减轻神经元衰老的作用机制 [J]． 中草药， 2025， 56（11）： 3935-3946．
Wang Y, Guo J X, Zhang Q X, et al. Mechanism of Ginkgo diterpene lactone in alleviating neuronal aging based on PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(11): 3935-3946.
[69] Wang Z, Xiao D, Ji Q, et al. Jujuboside A attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by inhibiting inflammation and regulating autophagy [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 947: 175451.
[70] Zhang W, Cheng Q, Yin L, et al. Jujuboside A through YY1/CYP2E1 signaling alleviated type 2 diabetes-associated fatty liver disease by ameliorating hepatic lipid accumulation, inflammation, and oxidative stress [J]. Chem Biol Interact, 2024, 400: 111157.
[71] 黄子轩， 杨硕， 周家琪， 等． 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨酸枣仁皂苷 A 改善血管性认知障碍模型大鼠认知功能的作用机制 [J]． 中国实验方剂学杂志， 2025， 31（6）： 107-114．
Huang Z X, Yang S, Zhou J Q, et al. Jujuboside a improves cognitive function in rat model of VCI via PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(6): 107-114.
[72] Tu Y. Artemisinin-a gift from traditional Chinese medicine to the world (Nobel lecture) [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2016, 55(35): 10210-10226.
[73] 刘瑶怡， 邱浩文， 马虹露， 等． 青蒿素及其衍生物在神经退行性疾病中的应用研究进展 [J]． 中医药导报， 2025， 31（4）： 142-146．
Liu Y Y, Qiu H W, Ma H L, et al. Research progress on the application of artemisinin and its derivatives in neurodegenerative diseases [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharmacol, 2025, 31(4): 142-146.
[74] Albasher G, Aljarba N, Al Sultan N, et al. Evaluation of the neuro-protective effect of Artemisia judaica extract in a murine diabetic model [J]. J Food Biochem, 2020, 44(8): e13337.
[75] Qiang W, Cai W, Yang Q, et al. Artemisinin B improves learning and memory impairment in AD dementia mice by suppressing neuroinflammation [J]. Neuroscience, 2018, 395: 1-12.
[76] 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 [J]． 生物化学与生物物理进展， 2022， 49（8）： 1530-1542．
Qiu M Y, Luo Y, Li S H, et al. Artemisinin ameliorates diabetic cognitive impairment by improving synaptic plasticity via PI3K/Akt pathway in mice [J]. Prog Biochem Biophys, 2022, 49(8): 1530-1542.
[77] Yao J, Wei C, Wang J Y, et al. Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(21): 6572-6581.
[78] 王瑜， 梁超， 王宝爱， 等． 白藜芦醇激活 PI3K/Akt 信号通路与老年缺血性脑卒中大鼠血清 IL-6、IL-1β 含量的分子机制 [J]． 中国老年学杂志， 2023， 43（3）： 656-660．
Wang Y, Liang C, Wang B A, et al. Molecular mechanism of resveratrol activating PI3K/Akt signaling pathway and serum IL-6, IL-1β levels in elderly ischemic stroke rats [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(3): 656-660.
[79] Xu J, Liu J, Li Q, et al. Pterostilbene participates in TLR4- mediated inflammatory response and autophagy-dependent Aβ1–42 endocytosis

in Alzheimer's disease [J]. Phytomedicine, 2023, 119: 155011.
[80] 梁潇， 黄琪， 朱德育， 等． 紫檀芪在心血管疾病中的研究进展 [J]． 武汉大学学报（医学版）， 2026， 47（1）： 32-38．
Liang X, Huang Q, Zhu D Y, et al. Research progress of pterostilbene in cardiovascular diseases [J]. Med J Wuhan Univ, 2026, 47(1): 32-38.
[81] 杨迎春， 张小良， 高赛红， 等． 紫檀芪通过 COX-2/PGD2/DPS 通路减轻脑缺血/再灌注损伤大鼠的神经炎症 [J]． 神经解剖学杂志， 2024， 40（6）： 761-767．
Yang Y C, Zhang X L, Gao S H, et al. Pterostilbene alleviates the neuroinflammation of cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by regulating COX-2/PGD2/DPS pathway [J]. Chin J Neuroanat, 2024, 40(6): 761-767.
[82] 徐方方， 漆睿， 江斯炜， 等． 紫檀芪的研究进展 [J]． 中药新药与临床药理， 2017， 28（3）： 406-410．
Xu F F, Qi R, Jiang S W, et al. Progress in pterostilbene research [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2017, 28(3): 406-410.
[83] 李慢中， 欧阳俊摇， 杨乐， 等． 延龄草甾体皂苷对脑缺血大鼠星形胶质细胞 GFAP、Cx43 及 Wnt3a/Dvl3 信号通路的影响 [J]． 中国中医药信息杂志， 2022， 29（5）： 75-80．
Li M Z, Ouyang J Y, Yang L, et al. Effect of total steroid saponin of Trillium tschonoskii maxim. on astrocyte GFAP, Cx43 and Wnt3a/Dvl3 signaling pathway in rats with cerebral ischemia [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2022, 29(5): 75-80.
[84] 陈林林， 李中炼， 万登峰， 等． 延龄草甾体皂苷类成分对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]． 中国老年学杂志， 2020， 40（23）： 5013-5017．
Chen L L, Li Z L, Wan D F, et al. Protective effect of steroidal saponins component of Trillium tschonoskii maxim. on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(23): 5013-5017.
[85] 王刚， 杨丹， 段壬泽， 等． 延龄草总皂苷对卒中后认知障碍大鼠学习记忆能力和神经元突触损伤的影响 [J]． 中国中医药信息杂志， 2023， 30（8）： 120-125．
Wang G, Yang D, Duan R Z, et al. Effects of total saponins of Trillium tschonoskii maxim on the learning and memory ability and neuronal synaptic damage in post-stroke cognitive impairment rats [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 30(8): 120-125.
[86] Abdellatef A A, Fathy M, Mohammed A E I, et al. Inhibition of cell-intrinsic NF-κB activity and metastatic abilities of breast cancer by Aloe-emodin and emodic-acid isolated from Asphodelus microcarpus [J]. J Nat Med, 2021, 75(4): 840-853.
[87] 雷鑫， 叶树， 王国权， 等． 芦荟大黄素对阿尔茨海默病大鼠 PI3K/AKT/mTOR 通路介导自噬的影响 [J]． 安徽中医药大学学报， 2022， 41（3）： 71-78．
Lei X, Ye S, Wang G Q, et al. Effect of Aloe-emodin on PI3K/AKT/mTOR pathway-mediated autophagy in rats with Alzheimer's disease [J]. J Anhui Univ Chin Med, 2022, 41(3): 71-78.
[88] 周丽新， 王玮， 梁柳婵， 等． 植物中脂肪酸类化学成分及其药理作用研究进展 [J]． 药物评价研究， 2025， 48（1）： 231-242．
Zhou L X, Wang W, Liang L C, et al. Research progress on fatty acid chemical constituents in plants and their pharmacological effects [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(1): 231-242.
[89] 丁晓丽， 薛丁嘉， 邓万娟， 等． 铁筷子挥发油对慢性脑缺血致血管性认知功能障碍大鼠的作用及机制研究 [J]． 中草药， 2022， 53（17）： 5389-5399．
Ding X L, Xue D J, Deng W J, et al. Effect and mechanism of volatile oil of Chimonanthi Radix on vascular cognitive impairment rats induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(17): 5389-5399.
[90] Chen C, Duan F, Xie Y, et al. Nuciferine attenuates acute ischemic stroke in a rat model: a metabolomic approach for the mechanistic study [J]. Mol Omics, 2022, 18(8): 765-778.
[91] Wan Y, Xia J, Xu J F, et al. Nuciferine, an active ingredient derived from lotus leaf, lights up the way for the potential treatment of obesity and obesity-related diseases [J]. Pharmacol Res, 2022, 175: 106002.
[92] Yan N, Xu Z, Qu C, et al. Dimethyl fumarate improves cognitive deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats by alleviating inflammation, oxidative stress, and ferroptosis via NRF2/ARE/NF-κB signal pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 98: 107844.
[93] 段婷婷， 金贵敏， 朱圆圆， 等． 荷叶碱对慢性低灌注脑白质损伤小鼠神经炎症和铁死亡的影响 [J]． 中国药理学通报， 2025， 41（10）： 1931-1940．
Duan T T, Jin G M, Zhu Y Y, et al. Effects of nuciferine on neuroinflammation and ferroptosis in mice with chronic hypoperfusion-induced white matter injury [J]. Chin Pharmacol Bull, 2025, 41(10): 1931-1940.
[94] 李雪珍， 洪小婷， 黄寒， 等． 基于 PI3K/AKT/FoxO3a 信号通路探讨奇任醇对脑缺血/再灌注大鼠氧化应激损伤的影响 [J]． 中国药理学通报， 2026， 42（2）： 341-348．
Li X Z, Hong X T, Huang H, et al. Effect of kirenol on oxidative stress injury in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury based on PI3K/AKT/FoxO3a signaling pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2026, 42(2): 341-348.
[95] 杨婕， 秦玲玲， 吴丽丽， 等． 基于网络药理学及分子对接技术探讨不忘散加味方治疗 2 型糖尿病轻度认知障碍的机制 [J]． 西部中医药， 2025， 38：1-7．
Yang J, Qin L L, Wu L L, et al. Mechanism of Buwang Powder Modified Formula in treating mild cognitive impairment in type 2 diabetes based on network pharmacology and molecular docking [J]. West J Tradit Chin Med, 2025, 38: 1-7.
[96] 杨婕， 刘铜华， 刘玮， 等． 不忘散加味方通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控海马自噬改善 2 型糖尿病认知功能障碍大鼠的机制 [J]． 中国实验方剂学杂志， 2025， 31（13）： 104-113．
Yang J, Liu T H, Liu W, et al. Modified buwangsan ameliorates cognitive dysfunction in rat model of type 2 diabetes mellitus by regulating autophagy in hippocampus via PI3K/Akt/m TOR pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(13): 104-113.
[97] 王杰， 刘健， 朱晓婷， 等． 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨解毒益智方对阿尔茨海默病小鼠神经炎症的影响 [J]． 中成药， 2025， 47（6）： 1843-1852．
Wang J, Liu J, Zhu X T, et al. Effects of Jiedu Yizhi Formula on neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2025, 47(6): 1843-1852.
[98] 张红晓， 李纳川， 赵凡莹， 等． 天麻钩藤饮通过 PI3K/AKT 信号通路介导细胞凋亡改善高血压合并血管性认知障碍作用机制 [J]． 海南医科大学学报， 2025， 31（15）： 1141-1152．
Zhang H X, Li N C, Zhao F Y, et al. Mechanism of apoptosis mediated through PI3K/AKT signaling pathway by Tianma Gouteng decoction to improve spontaneous hypertension combined with vascular cognitive impairment [J]. J Hainan Med Univ, 2025, 31(15): 1141-1152.
[99] 吕育洁， 胡韵韵， 孟志鹏， 等． 黑逍遥散干预阿尔茨海默病的述评与展望 [J]． 中国实验方剂学杂志， 2024， 30（17）：

43-50.
Lyu Y J, Hu Y Y, Meng Z P, et al. Hei Xiaoyaosan in treating Alzheimer's disease: a review [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(17): 43-50.
[100] 刘佳敏， 王雅乐， 黄海， 等． 基于转录组学探讨黑逍遥散调控 PI3K/Akt 通路改善肝郁型失眠大鼠学习记忆能力的作用机制 [J]． 中国实验方剂学杂志， 2025， 31（16）： 114-125．
Liu J M, Wang Y L, Huang H, et al. Exploring mechanism of Hei Xiaoyaosan regulating PI3K/Akt pathway to improve learning and memory ability of insomnia rats with liver depression syndrome based on transcriptomics [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(16): 114-125.
[101] 张运辉， 杨梦琳， 周小青， 等． 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的丹龙醒脑方对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响 [J]． 中国中医药信息杂志， 2025， 32（1）： 120-127．
Zhang Y H, Yang M L, Zhou X Q, et al. Effects of danlong Xingnao prescription on learning and memory ability of vascular dementia rats based on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2025, 32(1): 120-127.
[102] 林智颖， 姚明龙， 郑关毅． 调补心肾方通过活化 PI3K/Akt/mTOR 通路促进阿尔茨海默病 5chFAD 转基因小鼠突触可塑性相关蛋白的合成 [J]． 中药新药与临床药理， 2024， 35（8）： 1191-1196．
Lin Z Y, Yao M L, Zheng G Y. Tiaobu Xinshen prescription promotes the synthesis of synaptic plasticity-related proteins in 5xFAD transgenic mice with Alzheimer's disease by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2024, 35(8): 1191-1196.
[103] 周源， 王郁金， 屈杰， 等． 洗心汤对胰岛素抵抗的阿尔茨海默病小鼠 PI3K/AKT/GSK-3β 通路的影响 [J]． 中华中医药杂志， 2024， 39（3）： 1488-1492．
Zhou Y, Wang Y J, Qu J, et al. Effects of Xixin decoction on PI3K/AKT/GSK-3β pathway in insulin-resistant Alzheimer'sdiseasemice [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(3): 1488-1492.
[104] 王妍， 阮毓卿， 崔璨， 等． 交泰丸通过激活 PI3K/AKT 信号通路改善阿尔茨海默病模型小鼠大脑的葡萄糖代谢 [J]． 南方医科大学学报， 2024， 44（5）： 894-903．
Wang Y, Ruan Y Q, Cui C, et al. Jiaotaiwan improves brain glucose metabolism in a mouse model of Alzheimer's disease by activating the PI3K/AKT signaling pathway [J]. J South Med Univ, 2024, 44(5): 894-903.
[105] 杨帆， 赵若熙， 陈园春， 等． 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路探讨补肾活血方对血管性痴呆大鼠突触可塑性的影响 [J]． 世界科学技术-中医药现代化， 2024， 26（8）： 2133-2143．
Yang F, Zhao R X, Chen Y C, et al. Bushenhuoxue Decoction improves hippocampal synaptic plasticity of vascular dementia rat model via PI3K-Akt-mTOR Signaling Pathway [J]. Mod Tradit Chin Med Materia Med World Sci Technol, 2024, 26(8): 2133-2143.
[106] 李晓宁， 彭孟凡， 周雨慧． 基于 VEGF 介导的 PI3K/Akt 信号通路探讨地黄饮子对血管性痴呆大鼠的保护作用 [J]． 现代中西医结合杂志， 2024， 33（14）： 1935-1940， 1945．
Li X N, Peng M F, Zhou Y H. Rehmannia Decoction protects vascular dementia rats via VEGF mediated PI3K/Akt signaling pathway [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2024, 33(14): 1935-1940, 1945.
[107] 刘燕， 吴洋， 彭婉慧， 等． 通脑饮通过 PI3K/Akt/GSK-3β 信号通路促进血管新生改善脑缺血损伤 [J]． 中国实验方剂学杂志， 2026， 32（9）： 100-110．
Liu Y, Wu Y, Peng W H, et al. Tongnao decoction promotes angiogenesis and alleviates cerebral ischemic injury via PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2026, 32(9): 100-110.
[108] 杨芮， 田雨沐， 金雨静， 等． 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨黄精健脑颗粒对血管性认知障碍大鼠学习记忆能力和脑血流量的影响及作用机制 [J]． 中国实验方剂学杂志， 2024， 30（22）： 52-60．
Yang R, Tian Y M, Jin Y J, et al. Huangjing Jiannao Granules improve learning and memory abilities and cerebral blood flow in rat model of vascular cognitive impairment via PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(22): 52-60.
[109] 韩沁， 许宵钰， 耿艺菲， 等． 基于网络药理学探讨复方苁蓉益智胶囊治疗轻度认知障碍的作用机制 [J]． 中国药理学通报， 2024， 40（2）： 334-343．
Han Q, Xu X Y, Geng Y F, et al. Mechanism of Fufang Congrong Yizhi Capsules in treatment of mild cognitive impairment based on network pharmacology [J]. Chin Pharmacol Bull, 2024, 40(2): 334-343.
[110] 龙清华， 赵宾宾， 丁莉， 等． 生慧汤对 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠海马 JAK2/STAT3/SOCS-1 信号通路的影响 [J]． 中国中西医结合杂志， 2022， 42（12）： 1484-1492．
Long Q H, Zhao B B, Ding L, et al. Effect of Shenghui decoction on JAK2/STAT3/SOCS-1 signaling pathway in the hippocampus of APP/PS1 double transgenic mice [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(12): 1484-1492.
[111] 李童， 谢光璟， 邵玉萍， 等． 运动结合生慧汤对睡眠剥夺大鼠海马神经元树突棘发育异常和认知损害的影响 [J]． 世界科学技术-中医药现代化， 2023， 25（1）： 203-211．
Li T, Xie G J, Shao Y P, et al. Effects of exercise combined with Shenghui decoction on abnormal development of hippocampal neuronal dendritic spines and cognitive impairment in sleep deprived rats [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2023, 25(1): 203-211.
[112] 张旖旎， 鲁海菲， 王平， 等． 生慧颗粒通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路改善阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力 [J]． 中国中西医结合杂志， 2024， 44（3）： 324-330．
Zhang Y N, Lu H F, Wang P, et al. Shenghui granules improve learning memory in Alzheimer's disease mice by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2024, 44(3): 324-330.
[113] 杨硕， 张梦婷， 程雪翔， 等． 养血口服液调节 PI3K/Akt/TNF-α 信号通路改善 AD 小鼠认知障碍的机制研究 [J/OL]． 辽宁中医杂志， 2025-08-06． https：//link．cnki．net/urlid/21．1128．r．20250805．1708．044．
Yang S, Zhang M T, Cheng X X, et al. Mechanism of Yangxue Oral Liquid improving cognitive impairment in AD mice by regulating PI3K/Akt/TNF-α signaling pathway [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2025-08-06. https://link.cnki.net/urlid/21.1128.r.20250805.1708.044.