

综述

基于PI3K/AKT信号通路探讨中医药治疗肝脏疾病

朱心玉¹, 刘江凯^{2*}¹河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; ²河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 郑州 450000)

摘要: 肝脏承担着人体代谢、生物转化、造血、免疫和解毒等多种生理功能, 是药物和化学毒物最重要的靶器官, 极易受到损伤。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)是肝病发生、发展过程中的关键信号传导途径, 其通路下游调控的关键因子在肝细胞炎症、凋亡及氧化应激等过程中发挥着重要作用, 与肝脏疾病的发生关系密切。随着中医药在肝病防治领域研究的不断发展与完善, 中药因其疗效显著、不良反应小而备受关注。研究发现, 中药能够调控PI3K/AKT信号通路活性, 影响肝脏疾病的发展过程。本文通过梳理中药靶向调控PI3K/AKT信号通路, 归纳中药调控PI3K/AKT信号通路发挥治疗肝脏疾病的作用机制, 以期为中医药防治肝病及开发新型药物提供参考。

关键词: PI3K/AKT信号通路; 肝脏疾病; 中药

Traditional Chinese medicine in the treatment of liver diseases based on PI3K/AKT signaling pathway

ZHU Xinyu¹, LIU Jiangkai^{2*}¹The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;²Department of Gastroenterology, Hepatobiliary Tract, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: The liver performs a variety of critical physiological functions in the human body, including metabolism, biotransformation, hematopoietic, immune and detoxification. The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) signaling pathway plays a pivotal role in the onset and progression of liver disease. Key factors regulating the downstream components of this pathway are crucial in processes such as hepatocyte inflammation, apoptosis and oxidative stress, and are closely associated with the development of liver diseases. With the continuous advancement and refinement of research on traditional Chinese medicine (TCM) for the prevention and treatment of liver diseases, TCM has garnered significant attention due to its notable therapeutic efficacy and minimal toxic side effects. Studies have demonstrated that TCM can modulate the activity of PI3K/AKT signaling pathway, thereby influencing the progression of liver diseases. This work systematically reviews the targeted regulation of the PI3K/AKT signaling pathway by TCM and elucidates the mechanism through which TCM regulates this pathway to treat liver diseases, aiming to provide valuable references for the application of TCM in liver disease prevention and treatment as well as the development of

收稿日期: 2025-02-16

基金项目: 河南省中医管理局国家中医临床研究基地科研专项(2021JDZY003); 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX04-202133)

第一作者: E-mail: xinyudeyouxianghao@163.com

*通信作者: E-mail: 13592553982@126.com

novel drugs.

Key Words: PI3K/AKT signaling pathway; liver disease; traditional Chinese medicine

肝脏是人体的主要代谢和排毒器官,参与机体的生物转化和新陈代谢,当肝细胞受到内源或外源因素刺激时,会导致肝细胞变性、坏死,引起肝脏出现病理性变化^[1,2]。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路是细胞内重要的信号传导途径,与细胞的生长、分化、迁移和凋亡等过程密切相关,尤其在肝脏疾病的发展过程中,此信号通路发挥了重要的调节作用^[3,4]。中医药在肝病防治方面的应用源远流长,近数十年的研究和临床应用实践表明,中药中含有丰富的化学成分,具有多样的生物活性,是肝病新药研发的重要源泉^[5],中医通过辨证论治,充分发挥中医药多途径、多层次、多靶点的综合药理效应,在肝病防治方面有其独特的优势^[6]。本文通过综述中药靶向调控PI3K/AKT信号通路治疗肝脏疾病的研究进展,为探究肝脏疾病的病理机制、中医药防治及临床新药的研发提供参考。

1 PI3K/AKT信号通路的组成及激活过程

PI3K/AKT是一条广泛存在于多种细胞中的信号转导途径,能被许多细胞受体激活,参与多种生物学功能的调控,包括细胞周期、糖代谢、蛋白质合成和基因组的稳定性,是疾病发展过程中最常见的信号通路^[7],被认为是炎症、癌症和其他适应症的治疗靶点,与肝脏疾病的产生和发展密切相关^[8]。

PI3K/AKT信号通路通过调控下游效应分子参与炎症反应、氧化应激、凋亡等细胞过程。相关文献报道,PI3K/AKT信号通路与肝细胞周期、肝细胞增殖和胶原合成等活动紧密相关,是参与肝新生脂肪形成、胰岛素抵抗和糖代谢的关键环节^[9]。

PI3K是调节亚基p85和催化亚基p110构成的异二聚体型脂激酶,按结构可分为三种——PI3K I、PI3K II、PI3K III^[10]。PI3K是一种既有蛋白激酶活性又有类脂激酶活性的蛋白激酶,在调控细胞膜的信号传导、膜运输及代谢等方面起着重要的调

控作用^[11]。AKT是PI3K信号途径中的一个重要靶标,包括Pleckstrin同源结构域、调节结构域和催化层。脂激酶PI3K通过与磷酸化的酪氨酸残基结合,活化催化亚基p110,磷酸化磷脂酰肌醇二磷酸生成三磷酸,引起AKT的空间结构变化。PIP3作为第二信使,将AKT的两个磷酸化位点(Ser473、Thr308)活化,使两个位点分别被3-磷脂酰肌醇依赖性激酶1(3-phosphoinositide-dependent kinase 1, PDK1)和PDK2磷酸化,激活AKT向下游的底物传递信号,进而调控下游的信号通路^[12,13](图1)。叉头蛋白O1(forkhead box protein O1, FoxO1)作为AKT的下游靶点,在调控肝细胞再生、抗氧化应激及脂噬过程中发挥着重要作用^[9,14]。相关研究发现, FoxO1的表达水平与肝细胞的受损程度密切相关^[15],推测FoxO1蛋白过表达可能是限制肝硬化组织中肝细胞再生的潜在机制,并且通过促进AKT/FoxO1通路的活性表达能够促进肝癌的发展^[16]。核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路作为PI3K/AKT通路下游重要的靶蛋白之一,主要负责调控细胞的炎症反应、免疫应答及焦亡等过程^[17]。Meng等^[18]发现,通过阻碍AKT蛋白的磷酸化,能够抑制其下游NF- κ B通路介导的炎症反应,从而减轻硫代乙酰胺诱导的肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)。

PI3K/AKT信号通路通过调控下游效应分子参与炎症反应、氧化应激、凋亡等细胞过程。有文献报道,PI3K/AKT信号通路与肝细胞周期、肝细胞增殖和胶原合成等活动紧密相关,是参与肝新生脂肪形成、胰岛素抵抗和糖代谢的关键环节^[9]。

2 中药干预PI3K/AKT信号通路治疗肝脏相关疾病

中药调控PI3K/AKT信号通路治疗肝脏疾病具有多靶点、多机制的独特优势。PI3K/AKT通路是细胞增殖、凋亡、代谢及炎症反应的核心调控者,其异常激活或抑制与酒精性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)、HF、肝硬化、肝癌等疾病密

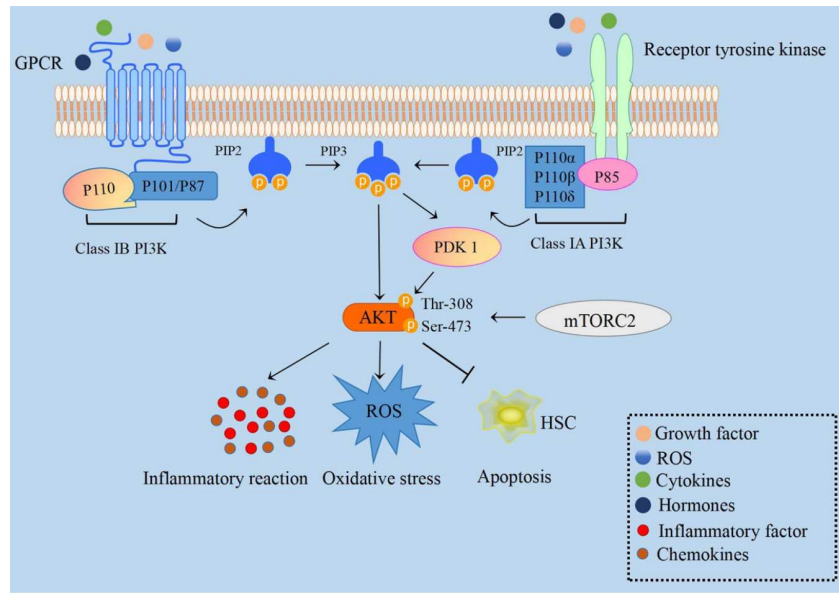


图1 PI3K/AKT信号通路

切相关(图2)。

2.1 PI3K/AKT信号通路与酒精性肝病

酒精性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)是长期酗酒导致的肝脏损害, 严重者将出现肝细胞大量坏死, 进而引发一系列严重的肝脏疾病^[14]。ALD的发病机理十分复杂, 过往研究多基于酒精代谢所致的氧化应激及肠道内毒素血症所致的“二次打击”理论^[15]。肝脏中的过氧化氢酶

和乙醇脱氢酶系统会对机体摄入的酒精进行氧化代谢, 从而产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS), 导致氧化应激反应的发生, 过量ROS的产生会与DNA、脂质和蛋白质相互作用, 从而破坏肝细胞的代谢稳态^[16]。另有研究证明, 炎症反应也是造成肝细胞损害的主要因素之一^[17], 白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子

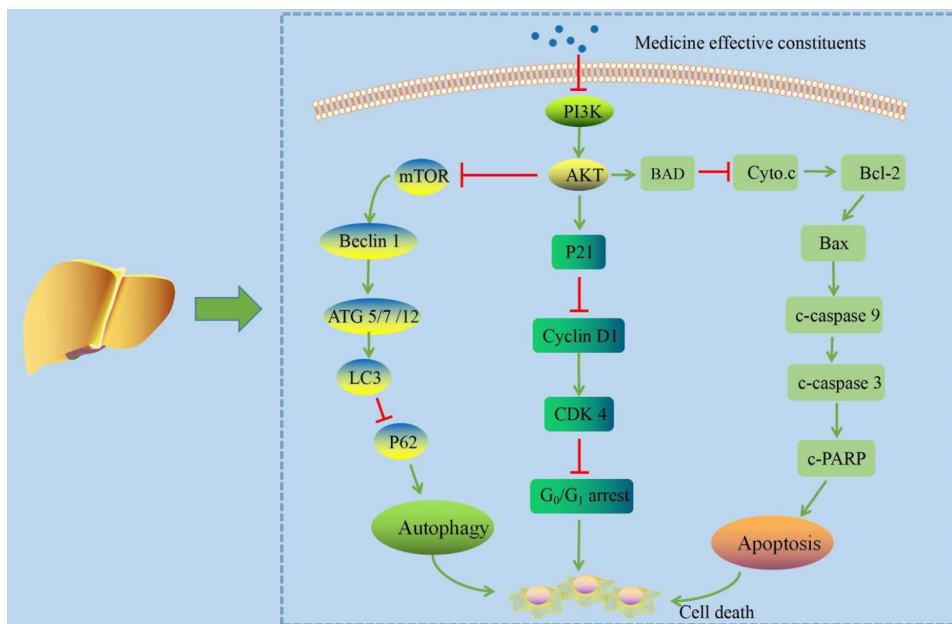


图2 中药有效成分调控PI3K/AKT信号通路治疗肝脏疾病机制图

可通过其受体作用诱导肝细胞发生凋亡^[18]。PI3K/AKT信号通路作为参与调节细胞氧化应激及炎症反应的关键通路，在ALD的发病中发挥着关键作用，磷酸化的AKT会激活其下游的NF- κ B蛋白，加剧肝细胞的炎症反应和氧化应激，造成肝细胞损伤^[19]。苏海兴等^[20]的研究结果表明，通过抑制PI3K和AKT蛋白的磷酸化，能够明显减轻肝损伤小鼠的炎症反应和氧化应激，改善其肝功能指标。

王文萱等^[21]研究发现，与模型组相比较，100 mg/kg的红花提取物能够显著抑制酒精性肝病模型小鼠血清中谷草转氨酶和谷丙转氨酶水平的升高，而谷胱甘肽水平和超氧化物歧化酶活性水平的上调则提示，红花提取物能够改善肝脏的氧化应激水平。研究还显示，红花提取物能够抑制PI3K/AKT信号通路的激活，减少ROS对小鼠机体的损伤和肝脏细胞凋亡，从而减轻小鼠的酒精性肝损伤^[21]。另有研究发现，肝脏是胰岛素调节体内糖脂及能量代谢的敏感靶器官，在正常的生理活动中，胰岛素能够与其受体结合激活PI3K/AKT通路，调节葡萄糖转运蛋白4从胞内转到胞膜，发挥调节葡萄糖代谢的作用；而当机体因病理因素出现胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)时，则会抑制PI3K/AKT信号通路的激活，导致葡萄糖转运能力降低，引起血糖升高；并且IR还会激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)并促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积，造成肝细胞损伤^[22-24]。相关研究发现，酒精性肝病患者常伴有一定程度的胰岛素抵抗，会增加患者得2型糖尿病的风险^[25]。叶永慧等^[26]研究发现，酒精性肝损伤模型大鼠的空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数水平均显著升高，当采用枳椇口服液干预后，实验组大鼠肝脏组织中的IRS-1胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)、PI3K、p-PI3K、p-AKT、AKT等蛋白质的表达均显著升高，胰岛素抵抗相关指数明显降低，提示枳椇口服液可能通过激活IRS-1/PI3K/AKT通路逆转大鼠胰岛素抵抗，发挥护肝作用。由此可见，PI3K/AKT信号通路对于肝细胞的保护与损伤修复具有双向性，既能够作为机体维持正常生理平衡的基础，也能够成为药物治疗疾病的作用靶点，如AKT蛋白的不同亚型可能发挥不同的调控功能，AKT1主导细

胞存活、增殖和促纤维化作用，而AKT2则主要负责调控糖脂代谢、抑制HSC活化，当其活性被抑制时则会导致胰岛素抵抗，并且在疾病进展的不同阶段，能够与其他信号通路的产生协同作用，对疾病发展和预后产生影响^[27,28]。

2.2 PI3K/AKT信号通路与肝纤维化

HF是由于各种致病因子引起肝内结缔组织异常增生，导致ECM过度沉积的病理过程^[29]。HSC在HF的发病中起着重要作用，是参与HF形成的主要细胞类型，当肝细胞长时间受到损伤刺激时，HSC会分化为肌成纤维细胞，从而分泌、沉积ECM蛋白，最终使肝脏的正常结构遭到破坏^[30]。激活的HSC具有更强的迁移能力，HSC的异常激活被认为是驱动HF的关键因素^[31]，促使活化的HSC转为静止状态是逆转HF的关键。相关研究表明，在肝脏损伤初期，其炎症微环境中常伴有缺氧^[32,33]，鉴于肝细胞的高代谢特性，其易受缺氧微环境的影响，故在缺氧及炎症的微环境中，PI3K/AKT通路被异常激活，诱导HSC的活化和增殖，ECM合成增加，从而逐渐形成HF^[34]。相关研究表明，p-PI3K、p-AKT等蛋白表达在HF中明显升高，PI3K/AKT信号通路可调控HSC的活化、增殖和ECM合成^[35]，当PI3K/AKT信号通路被通路抑制剂阻断后，发现其能够有效地拮抗HSC的活化，并促进细胞凋亡，发挥抗纤维化的作用^[36]。而细胞凋亡过程是一种受多个蛋白质和信号途径调节的细胞程序性死亡方式，B细胞淋巴瘤因子-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和Bcl-2家族相关X蛋白(Bcl-2-associated X, Bax)是细胞内重要的凋亡调控分子。相关研究发现，p-AKT能够激活其下游因子，促进Bcl-2等抗凋亡因子的产生^[37]，而抑制Bax的促凋亡作用，能够阻滞caspase-9的活化，使cleaved caspase-3的磷酸化失活，从而抑制细胞的凋亡过程^[38]。

扶正化纤方为卢秉久教授治疗HF的经验方，临床治疗效果显著，由人参、丹参、三七等药物组成^[39]。孙竟然等^[40]通过制备HF小鼠模型，探究扶正化纤方对HF小鼠的作用机制，发现其能够通过抑制AKT蛋白的表达，上调Bax等促凋亡蛋白的表达量，促进活化HSC的凋亡，减少ECM沉积和胶原纤维合成，从而发挥抗HF的作用。蓝盆花作

为治疗肝胆疾病的特色药物, 含有蛋白质、皂苷、氨基酸、多肽、生物碱和黄酮类等成分, 具有抗肿瘤、抗氧化、消炎以及清除自由基等功效, 具有保肝利胆的活性, 能够抑制PI3K、AKT以及mTOR蛋白的磷酸化, 减少肝脏中 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)、I型胶原蛋白(collagen type I, Col-I)的表达, 增加E-cadherin的表达、抑制ECM的合成, 缓解HF^[41]。和枢消积方具有清热利湿、调和肝脾的功效, 可改善二甲亚硝胺诱导的肝损伤小鼠的肝功能, 减轻肝细胞坏死, 能够抑制HepG2细胞增殖并诱导其凋亡, 具有抗炎保肝的作用^[42,43]。另有研究发现, 加味柴胡当归汤处理HSC-T6细胞, 可降低细胞中的PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、mTOR、p-mTOR等蛋白质的表达水平, 也可降低细胞的增殖活性及Bcl-2、 α -SMA、Col-I、TIMP-1的表达, 抑制HSC-T6细胞的活化; 而当使用PI3K特异性激动剂HY-101625增强PI3K表达后, Bax蛋白的表达水平明显降低^[44], 表明加味柴胡当归汤可通过抑制HSC-T6细胞中PI3K/AKT通路活化, 减少ECM的分泌沉积, 从而逆转HF的进程。

2.3 PI3K/AKT信号通路与肝硬化

肝硬化是由肝炎病毒感染、反复酗酒以及寄生虫感染等引起的肝脏慢性、进行性、弥漫性病变, 其特点是肝内炎性细胞浸润, 造成肝细胞变性、坏死, ECM沉积, 肝小叶结构破坏, 伪小叶及异常血管形成, 是进行性HF的终末期阶段, 在失代偿期会出现门静脉高压、腹水及全身多个器官的损害^[45]。相关研究显示, 肝细胞自噬功能的异常在疾病的发展进程中发挥着重要作用, 而PI3K/AKT信号通路作为抑制细胞自噬的经典信号通路, 能够有效地调控肝细胞的自噬过程^[46], 下游mTOR作为自噬起始过程中的重要调节分子, 可通过抑制微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)-II/LC3-I的泛素化水平, 进而抑制自噬小体形成标志物Beclin1蛋白的磷酸化, 阻滞肝细胞自噬过程^[47,48]。

刘礼剑等^[49]研究了归芍三甲汤治疗肝硬化的疗效机制, 发现归芍三甲汤能够明显修复大鼠肝脏的病理改变, 减轻其纤维化程度, 减少假小叶形成, 与模型组相比, 给药组大鼠肝脏组织中PI3K、

AKT mRNA的表达显著降低, 而Beclin1蛋白表达水平显著提高, 提示其机制主要是通过抑制PI3K/AKT信号通路活性, 进而促进肝细胞自噬, 缓解肝硬化大鼠的肝脏损伤。青蒿-二氢青蒿素可通过调控PI3K/AKT通路, 下调HIF-1 α 表达, 降低肝干细胞脂代谢, 降低线粒体 β -氧化生成ATP, 逆转HF进程^[50,51]; 济生肾气汤具有温肾化气、利水消肿之功效, 常被应用于肝硬化代偿期、肝硬化腹水、肝癌等疾病的治疗。相关文献报道, 济生肾气汤联合骨髓间充质干细胞移植治疗肝硬化, 可通过调节机体的免疫系统, 改善肝功能, 缓解机体的HF进程^[52]。王月明^[53]给大鼠腹腔注射40%四氯化碳橄榄油溶液制备肝硬化模型, 观察济生肾气汤的干预作用, 发现济生肾气汤能够有效改善大鼠肝功能, 减轻炎症并抑制病理性血管的生成, 肝脏组织中PI3K、AKT mRNA及蛋白质表达水平的降低提示上述作用可能与其调控PI3K/AKT信号通路有关。

2.4 PI3K/AKT信号通路与肝癌

肝癌是全球第六大癌症, 80%~90%的肝癌由HF、肝硬化演变而来^[54]。活化的HSC在肝硬化转化为肝癌的病变过程中发挥着至关重要的作用。现有研究证明, 活化的HSC能够促进TGF- β 1分泌, 从而激活PI3K/AKT信号通路^[55]。而PI3K/AKT信号通路作为典型的促癌途径, 在肿瘤细胞的增殖代谢、转移侵袭、血管新生以及上皮-间质转化等过程中发挥着重要作用, 并且与肿瘤细胞的耐药性也密切相关, 可以通过传导丝氨酸/苏氨酸激酶的磷酸化, 诱导 β -catenin蛋白表达, 从而促进肿瘤细胞转移和耐药^[56]。人第10号染色体同源丢失性磷酸酶张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)编码的蛋白作为PI3K/AKT信号通路上游负调节因子, 其介导的AKT/ β -catenin信号传导在细胞增殖、黏附以及恢复肝脏的再生过程中发挥着重要作用, 有望成为治疗肝癌的有效靶点^[57]。相关研究表明, 以阻断或抑制PI3K/AKT信号通路为靶点的药物具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡的潜力^[58]。

鹿药作为“太白七药”之一, 其有效化学成分主要以皂苷和黄酮为主。崔誉文等^[59]发现, 鹿药皂苷japonicoside B(JaB)能够显著降低人肝癌

SMMC-7721、HepG2细胞中抑凋亡蛋白Bcl-2的表达而增加Bax蛋白的表达,并诱导其细胞G₀/G₁期阻滞。通过对其作用机制研究发现,JaB能够抑制AKT蛋白的磷酸化,阻断PI3K/AKT信号通路传导,从而促进肝癌细胞凋亡,并抑制其增殖。藏红花素是传统中药藏红花的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化等功效。赵彩莎等^[60]通过采用藏红花素干预肝癌HepG2细胞发现,藏红花素能够降低细胞中p-PI3K、p-AKT、p-mTOR蛋白的表达水平,增加细胞的增殖抑制率、凋亡率以及自噬小体的数量,当使用IGF-1特异性激动PI3K表达后,藏红花素对HepG2细胞的上述作用明显降低,表明藏红花素通过抑制HepG2细胞中PI3K/AKT通路的激活来达到促进肿瘤细胞自噬和凋亡的目的。另有体外研究证实,将重楼皂苷I作用于人肝癌细胞HCCLM3,发现重楼皂苷I能够抑制肝癌细胞的细胞活力,降低肿瘤细胞中MMP2、MMP9等标志蛋白的表达,抑制其转移和侵袭能力;p-PI3K、p-AKT蛋白表达的降低提示重楼皂苷I抗肝癌细胞活力的作用可能与调控PI3K/AKT信号通路活性有关^[61]。

3 总结与展望

综上,PI3K/AKT信号通路在肝病的发病中发挥着重要作用,该通路通过调控抗氧化、抗炎和抗纤维化等多种过程,参与肝脏疾病的病理机制。通过使用中药抑制其通路蛋白活性可有效减轻肝脏炎症,减缓肝脏疾病的发展进程,对于维持肝脏稳定的生理功能发挥着重要作用。然而现有的研究基本为中药药效物质或复方调控PI3K/AKT信号通路的细胞或动物实验,缺乏足够的临床病例支撑其有效性和安全性,未在实际的应用中考量其临床疗效,也没有考虑到中医药辨证论治的特征和方药配伍的优势,并且对PI3K/AKT的上下游蛋白的靶向药物研究较少,未来的研究还需加强跨学科合作,整合免疫学、基因组学及代谢组学等多领域技术手段,为包括肝脏疾病在内的多种炎症性疾病提供新的治疗思路和方法。

作者贡献声明:

朱心玉:设计论文框架,文献资料查阅,论文写

作,绘制机制图;

刘江凯:拟定写作思路,指导论文撰写,负责论文最终修改并定稿。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Kumachev A, Wu PE. Drug-induced liver injury. *CMAJ*, 2021, 193(9): E310
- [2] Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 516-537
- [3] 牛艳邦, 王晓玲, 陈晨, 等. 二甲双胍抑制PI3K-AKT-mTOR信号通路对四氯化碳诱导的小鼠急性肝损伤的影响. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34(9): 1062-1068, 1075
- [4] Pujari RR, Bandawane DD. Hepatoprotective activity of gentisic acid on 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity in wistar rats. *Turk J Pharm Sci*, 2021, 18(3): 332-338
- [5] 姜佳欣, 申子晴, 杨文龙, 等. 蓝盆花通过调控PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制大鼠肝纤维化. *内蒙古医科大学学报*, 2024, 46(1): 11-14, 18
- [6] 李子舜, 赵长普, 陈仁伍, 等. 中医药基于NF- κ B信号通路治疗肝纤维化的研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23): 275-282
- [7] 陈楠, 李榕, 祖尼热·吐尔逊, 等. 十溴联苯醚灌胃后小鼠宫颈癌皮下移植瘤组织肿瘤相关成纤维细胞标志基因表达变化及其意义. *山东医药*, 2024, 64(11): 41-45
- [8] 张效威, 刘宜杭, 张润东, 等. 中医药治疗酒精性肝病的组方用药规律及作用机制研究. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(8): 1246-1254
- [9] 张永州, 吴先闯, 刘瑜新, 等. 水飞蓟素缓解四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的机制. *西北药学杂志*, 2023, 38(2): 64-68
- [10] Vanhaesebroeck B, Whitehead MA, Piñeiro R. Molecules in medicine mini-review: isoforms of PI3K in biology and disease. *J Mol Med*, 2016, 94(1): 5-11
- [11] Risso G, Blaustein M, Pozzi B, et al. Akt/PKB: one kinase, many modifications. *Biochem J*, 2015, 468(2): 203-214
- [12] Conche C, Sauer K. Uncovering the PI3Ksome: phosphoinositide 3-kinases and counteracting PTEN form a signaling complex with intrinsic regulatory properties. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(18): 3356-3358
- [13] 石艺璇, 李志浩, 孔令旗, 等. 生物碱类化合物抗肝癌活性及其机制研究进展. *湖北医药学院学报*, 2024, 43(4): 457-462
- [14] Mackowiak B, Fu YMaccioni L, et al. Alcohol-associated liver disease. *J Clin Invest*, 2024, 134(3): e176345
- [15] Yan C, Hu W, Tu J, et al. Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease. *J*

- Transl Med, 2023, 21(1): 300
- [16] Yang YM, Cho YE, Hwang S. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 774
- [17] Shen Y, Malik SA, Amir M, et al. Decreased hepatocyte autophagy leads to synergistic IL-1 β and TNF mouse liver injury and inflammation. *Hepatology*, 2020, 72(2): 595-608
- [18] Meng Y, Feng R, Yang Z, et al. Oxidative stress induced by realgar in neurons: p38 MAPK and ERK1/2 perturb autophagy and induce the p62-Keap1-Nrf2 feedback loop to activate the Nrf2 signalling pathway. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114582
- [19] 张效威, 刘宜杭, 张润东, 等. 中医药治疗酒精性肝病的组方用药规律及作用机制研究. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(8): 1246-1254
- [20] 苏海兴, 侯崇智, 程涛, 等. β -谷甾醇通过PI3K/AKT信号通路减轻雄黄诱导的小鼠肝损伤. *中西医结合肝病杂志*, 2024, 34(12): 1083-1087, 1095
- [21] 王文萱, 付向磊, 戚曼, 等. 红花提取物通过调节PI3K/AKT/FoxO信号通路改善酒精性肝病. *中国药理学通报*, 2024, 40(6): 1137-1145
- [22] 李阳, 杨明炜, 黄连-生地药对对胰岛素抵抗3T3-L1脂肪细胞TNF- α 、IL-1 β 与IL-6分泌的影响. *时珍国医国药*, 2023, 34(4): 817-821
- [23] 李钦, 梁永林, 史晓伟, 等. 基于转录组学探讨糖止丸调控PI3K/Akt改善T2DM大鼠肝脏胰岛素抵抗的效应机制. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(2): 99-109
- [24] 郁静雯, 杜雨桥, 季旭明, 等. 中医药治疗2型糖尿病并发肝损伤相关机制研究进展. *中草药*, 2025, 56(6): 2214-2223
- [25] 陈茂林, 王晓栋, 李波, 等. 枳椇口服液基于AMPK/SREBP-1/Lipin-1通路调控酒精性肝病大鼠糖脂代谢. *时珍国医国药*, 2020, 31(5): 1080-1084
- [26] 叶永慧, 熊仕英, 李波, 等. 基于IRS-1/PI3K/AKT通路探讨枳椇口服液对酒精性肝病大鼠胰岛素抵抗的影响. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(10): 3599-3605
- [27] 陈宝伎. 中药调节PI3K/Akt信号通路在肝纤维化治疗中的研究进展. *江西中医药*, 2025, 56(1): 74-80
- [28] Reyes-Gordillo K, Shah R, Arellanes-Robledo J, et al. Akt1 and Akt2 isoforms play distinct roles in regulating the development of inflammation and fibrosis associated with alcoholic liver disease. *Cells*, 2019, 8(11): 1337
- [29] Khurana A, Sayed N, Allawadhi P, et al. It's all about the spaces between cells: role of extracellular matrix in liver fibrosis. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 728
- [30] Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, et al. Liver fibrosis: pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis*, 2021, 13(1): e1499
- [31] 方惠娴, 王剑锋, 朱向东. 中医药干预PI3K/AKT信号通路抗肝纤维的研究进展. *中医临床研究*, 2018, 10(8): 146-148
- [32] 行倩文, 吴华, 刘嘉华, 等. 低氧环境紫锥菊提取物-菊苣酸通过PPAR信号通路对SD大鼠肝脏组织脂肪合成的影响. *中国兽医学报*, 2024, 44(1): 135-140
- [33] 欧毅, 刘刚. 肝脏缺血再灌注损伤与氧化应激及炎症反应的研究进展. *齐齐哈尔医学院学报*, 2023, 44(12): 1161-1165
- [34] 唐东晖, 钟艳花. 藿朴夏苓汤对CCI₄诱导肝纤维化模型小鼠的作用及机制研究. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(11): 1466-1471
- [35] Qin W, Cao L, Massey IY. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(11): 4045-4059
- [36] 唐菀, 赵楠, 张晓珣, 等. 青蒿琥酯通过PI3K/AKT/mTOR信号通路改善DDC诱导的胆汁淤积性肝纤维化. *陆军军医大学学报*, 2023, 45(10): 1001-1009
- [37] 金少举, 郭昆鹏, 黄亚男, 等. 鸟苷酸二钠通过抑制Caspase 3/Bax/Bcl-2凋亡通路保护LPS/D-GalN致小鼠急性肝损伤. *现代预防医学*, 2021, 48(23): 4365-4369, 4402
- [38] Zhou YQ, Sun Y, Luo HL, et al. Discovery of anti-hepatoma agents from 1,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[4,3-d]pyrimidine by inhibiting PI3K/AKT/NF- κ B pathway activation. *Eur J Med Chem*, 2021, 225: 113796
- [39] 孙竟然, 卢秉久, 孙晓宁, 等. 卢秉久教授从“阳化气, 阴成形”理论辨治肝纤维化临床经验. *中西医结合肝病杂志*, 2024, 34(1): 69-71
- [40] 孙竟然, 卢秉久, 郑佳连, 等. 扶正化纤方调控PI3K/AKT/BAD信号通路对肝纤维化小鼠的作用及机制. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(11): 1652-1660
- [41] 张春艳, 金蓉, 颜羽昕, 等. 基于药效学和网络药理方法探讨蓝盆花抗肝纤维化的作用机制. *中国中药杂志*, 2022, 47(13): 3609-3618
- [42] 张玉蓉, 朱晓宁, 张秀, 等. 和枢消积丸对二甲亚硝胺诱导的小鼠肝损伤的保护作用研究. *四川中医*, 2023, 41(2): 63-66
- [43] 杨宗林. 和枢消积丸调控NS5ATP13正反馈AKT/GSK/MTOR信号通路对人肝癌细胞系HepG2增殖凋亡的影响[D]. 泸州: 西南医科大学, 2022
- [44] 孙素红, 周晓玲, 李泽鹏, 等. 基于PI3K/AKT/Bcl-2信号通路探讨加味柴胡当归汤抑制肝星状细胞纤维化的机制. *中国老年学杂志*, 2023, 43(20): 5019-5023
- [45] Riaz F, Chen Q, Lu K, et al. Inhibition of miR-188-5p alleviates hepatic fibrosis by significantly reducing the activation and proliferation of HSCs through PTEN/PI3K/AKT pathway. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(8): 4073-4087
- [46] Sun M, Tan L, Hu M. The role of autophagy in hepatic fibrosis. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 5747-5757
- [47] 刘兰, 张东雪, 朱荣芳, 等. 高磷通过SET8-shRNA调控AKT/Caspase-3通路促进血管平滑肌细胞凋亡. *山西医*

- 科大学学报, 2021, 52(10): 1312-1318
- [48] 洪寅雯, 文科, 吴本升, 等. 基于mTOR/Beclin1通路探讨血竭散对克罗恩病大鼠结肠组织自噬和炎症小体的影响. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(1): 65-72
- [49] 刘礼剑, 何旗, 梁凤萍, 等. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨归芍三甲汤拮抗肝硬化大鼠肝细胞自噬的疗效机制研究. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(2): 121-128
- [50] 唐菀, 赵楠, 张晓珣, 等. 青蒿琥酯通过PI3K/AKT/mTOR信号通路改善DDC诱导的胆汁淤积性肝纤维化. 陆军军医大学学报, 2023, 45(10): 1001-1009
- [51] Xia S, Wang Z, Chen L, et al. Dihydroartemisinin regulates lipid droplet metabolism in hepatic stellate cells by inhibiting lncRNA-H19-induced AMPK signal. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114730
- [52] Kietzmann T. Liver zonation in health and disease: hypoxia and hypoxia-inducible transcription factors as concert masters. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2347
- [53] 王月明. 基于PI3K/AKT/HIF-1 α 信号通路探讨温肾化痰法治疗肝硬化的作用机制[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022
- [54] 李照, 朱继业. 《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》解读. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(7): 1324-1327
- [55] 鞠迪, 李京涛, 韩曼, 等. 肝星状细胞通过TGF β 1-PI3K/AKT信号通路影响肝硬化-肝细胞癌前病变的研究进展. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(1): 192-194
- [56] Noorolyai S, Shajari N, Baghbani E, et al. The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer. *Gene*, 2019, 698: 120-128
- [57] 张凯敏, 黄玉洁, 段莹, 等. PI3K抑制剂林普利塞对弥漫大B细胞淋巴瘤的体外抗肿瘤效应. 中国癌症防治杂志, 2024, 16(1): 56-61
- [58] 吴发胜, 陈慧, 何维珊, 等. 基于PI3K/AKT信号通路探讨牛磺酸棉酚诱导肝癌HepG2细胞凋亡的作用机制. 广西医学, 2024, 46(12): 1897-1905
- [59] 崔誉文, 宋小妹, 汤海峰, 等. 鹿药皂苷japonicoside B通过调节PI3K/AKT通路诱导人肝癌细胞凋亡和周期阻滞的研究[J/OL]. 天然产物研究与开发, 1-16[2025-04-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20250227.1042.004.html>
- [60] 赵彩莎, 张运豪, 肖婷. 藏红花素通过PI3K/AKT/mTOR通路促进人肝癌HepG2细胞凋亡和自噬. 解剖科学进展, 2024, 30(3): 287-290,294
- [61] 秦美蓉, 陈润桦, 刘林华, 等. 重楼皂苷I调控PI3K/AKT信号通路抑制肝癌细胞增殖、侵袭及迁移的作用机制研究. 辽宁中医杂志, 2024, 51(5): 144-147,221