

## ☆ 综 述 ☆

PI3K/AKT 通路在阿尔茨海默病中的机制  
及针刺干预的研究进展

陈玉竹, 魏玉婷, 肖 敏, 谢雯婷, 严兴科  
(甘肃中医药大学针灸推拿学院, 兰州 730000)

【摘 要】 针刺治疗阿尔茨海默病(AD)疗效确切,其分子机制研究日益深入。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)通路主要参与调控细胞增殖、凋亡、自噬及突触可塑性等,在 AD 发生发展中发挥了重要作用。本文梳理了 PI3K/AKT 通路在 AD 发病中的作用及针刺干预的相关机制研究,结果显示,该信号通路异常表达会导致细胞氧化防御系统失衡、线粒体结构和功能损伤、突触破坏、自噬异常及能量代谢紊乱等,针刺可通过调节 PI3K/AKT 信号通路改善氧化应激损伤、增强突触可塑性、调控细胞自噬活性及调节能量代谢等途径达到治疗 AD 的作用。

【关键词】 针刺;阿尔茨海默病;PI3K/AKT 信号通路;分子机制

### The mechanism of PI3K/AKT pathway in Alzheimer's disease and the research progress of acupuncture intervention

CHEN Yu-zhu, WEI Yu-ting, XIAO Min, XIE Wen-ting, YAN Xing-ke (School of Acupuncture-Moxibustion and Massage, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

【ABSTRACT】 Acupuncture has a definite effect on the treatment of Alzheimer's disease (AD), and its molecular mechanism has been studied more and more deeply. The phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) signaling pathway is mainly involved in the regulation of cell proliferation, apoptosis, autophagy and synaptic plasticity, and plays an important role in the occurrence and development of AD. In this paper, we reviewed the role of PI3K/AKT pathway in the pathogenesis of AD and the mechanism of acupuncture intervention, and concluded that the abnormal expression of PI3K/AKT signaling pathway can lead to imbalance of cellular oxidative defense system, impairment of mitochondrial structure and function synaptic destruction, abnormal autophagy and energy metabolism disorders, and acupuncture can improve oxidative stress damage, enhance synaptic plasticity, regulate autophagic activity and regulate energy metabolism by regulating PI3K/AKT signaling pathway to cure AD.

【KEYWORDS】 Acupuncture; Alzheimer's disease; Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway; Molecular mechanisms

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是临床常见的进行性神经退行性疾病,主要表现为整体认知功能下降、记忆力减退及语言障碍等<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示,全球约有 5 400 万 AD 患者,预计 2050 年该人数将达 1.31 亿<sup>[2]</sup>。目前临床上治疗本病以多奈哌齐、美金刚等药物为主,可有效提高学习和记忆水平,但长期使用易出现疲劳、肌肉痉挛等不良反应<sup>[3]</sup>。研究表明,磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激

酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路与 AD 的发生发展密切相关,近些年对 PI3K/AKT 信号通路的研究主要集中于氧化应激、突触可塑性、细胞凋亡、自噬及能量代谢等方面<sup>[4]</sup>。针刺是治疗 AD 常见的外疗法之一,临床治疗 AD 安全有效,可改善患者记忆及认知功能,提高生活质量,并具有依从性高、耐受性好、不良反应小等优势<sup>[5]</sup>。近年来,针刺通过调节 PI3K/AKT

【DOI】 10.13702/j.1000-0607.20240371

引用格式:陈玉竹,魏玉婷,肖敏,等.PI3K/AKT 通路在阿尔茨海默病中的机制及针刺干预的研究进展[J].针刺研究,2025,50(8): 965-973.

项目来源:中共甘肃省委组织部 2023 年度省级重点人才项目(No. 甘组通字[2023]20 号);2024 年度高校教师创新基金项目(No. 2024A-082);甘肃中医药大学科学研究与创新基金项目(No. 2022KCYB-7)

通信作者:严兴科, E-mail:yanxingke@126.com

信号通路干预AD的研究日益增多,本文结合现有研究,从该通路与其在AD发病中的作用及针刺干预治疗AD的机制角度进行回顾和梳理,现综述如下。

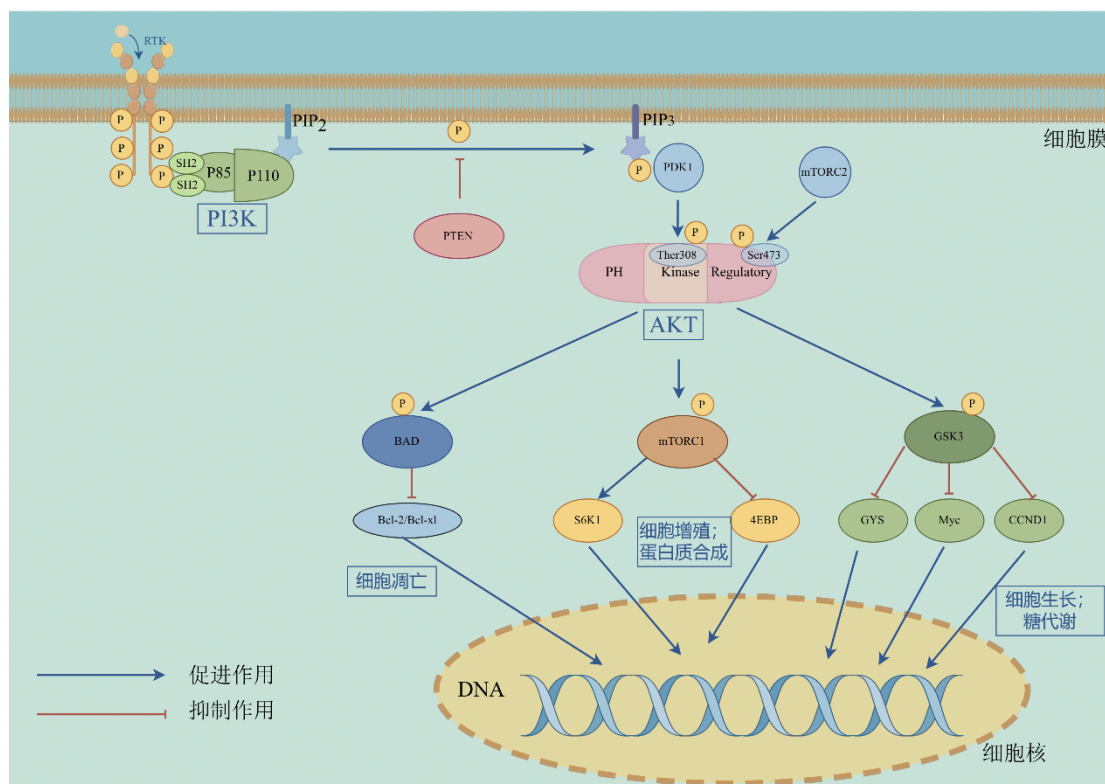
## 1 PI3K/AKT通路的信号传导机制

PI3K/AKT是中枢神经系统(central nervous system, CNS)重要的信号通路,主要参与调控神经元的增殖、分化、凋亡和突触可塑性等<sup>[6]</sup>。PI3K作为上游的关键信号,是由p110催化亚基和p85调节亚基组成的异源二聚体,当接收到刺激信号时可激活细胞内PI3K,随即催化其底物磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP<sub>2</sub>)转化为磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol -3, 4, 5-trisphosphate, PIP<sub>3</sub>),PIP<sub>3</sub>与AKT的PH结构域结合,增强AKT部分催化活性<sup>[7]</sup>。此外,AKT在AGC激酶家族成员磷脂酰肌醇依赖性激酶-1(phosphoinositide dependent kinase-1, PDK-1)催化

下磷酸化其自身 Thr308 位点,雷帕霉素复合物 2 (mammalian target of rapamycin C2, mTORC2)磷酸化其 Ser473 位点,共同促使 AKT 完全活化<sup>[8]</sup>。活化后的 AKT 调控多种转录因子,如蛋白质合成、自噬、细胞存活、细胞凋亡、糖代谢等,现已成为治疗 AD 的重要靶点<sup>[9]</sup>。磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)可以产生与 PI3K 相反的功能,将 PIP<sub>3</sub> 脱磷酸化变为 PIP<sub>2</sub>,抑制 PI3K/AKT 通路启动,导致细胞凋亡增加、增殖下降<sup>[10]</sup>。故 PTEN 是该通路的重要负调控机制之一。见图 1。

## 2 PI3K/AKT 信号通路在 AD 发病中的作用

AD 的主要病理表现为细胞外 A $\beta$  沉积形成老年斑(senile plaques, SPs)、细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化构成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)等<sup>[11]</sup>。研究显示,PI3K/AKT 信号通路异常表达会加剧 A $\beta$  沉淀及 NFTs,诱导促炎因子产生,



注:PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶,AKT为蛋白激酶B,PIP<sub>2</sub>为磷脂酰肌醇二磷酸,PIP<sub>3</sub>为磷脂酰肌醇三磷酸,PDK-1为磷脂酰肌醇依赖性激酶-1,mTORC2为雷帕霉素复合物2,PTEN为磷酸酯酶及张力蛋白同源物,p110为催化亚基,p85为调节亚基,mTORC1为雷帕霉素复合物1,BAD为B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子,Bcl-2为B细胞淋巴瘤-2,Bcl-xL为B细胞淋巴瘤-超大蛋白,S6K1为核糖体蛋白S6激酶1,4EBP为真核翻译起始因子4E结合蛋白,GSK3为糖原合成酶激酶3,GYS为糖原合成酶,CCND1为细胞周期蛋白D1,Myc为髓系细胞,RTK为受体酪氨酸激酶。

图1 PI3K/AKT信号通路转导机制

Fig. 1 Transduction mechanism of PI3K/AKT signaling pathway

促使小胶质细胞迁移和炎症反应激活,进而促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生并导致细胞损伤<sup>[12]</sup>。

## 2.1 调节 A $\beta$ 、Tau 蛋白表达

A $\beta$ 来源于 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶对淀粉样蛋白前体蛋白的顺序裂解,其过度聚集形成的低聚物会造成突触损伤、神经元坏死,是AD发病的重要因素<sup>[13]</sup>。Tau是一种微管相关蛋白,可促进微管组装并保持其稳定性,从而影响细胞骨架、轴突转运及神经元形态<sup>[14]</sup>。研究表明,A $\beta$ 沉积会加剧AD的下游Tau的磷酸化、聚集和积累,两者共同加剧神经元变性<sup>[15]</sup>。同时,糖原合酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 isoform  $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )作为Tau的主要蛋白激酶,聚集的A $\beta$ 通过增强其活性来诱导Tau过度磷酸化,从而加速NFTs的形成<sup>[16]</sup>。Peng等<sup>[17]</sup>观察到,PI3K/AKT通路异常会激活GSK-3 $\beta$ 活性,促进Tau蛋白过度磷酸化形成NFTs,同时加剧A $\beta$ 沉积,最终导致神经元变性,而激活PI3K/AKT信号通路可显著下调GSK-3 $\beta$ 表达,抑制Tau过度磷酸化,减少A $\beta$ 含量,从而减弱神经毒性。这提示PI3K/AKT信号通路可能参与清除错误折叠蛋白A $\beta$ 及磷酸化Tau蛋白来保护神经系统。

## 2.2 影响线粒体结构和功能

AD患者脑中A $\beta$ 沉积、Tau过度磷酸化等异常蛋白累积致使线粒体功能结构改变,出现水肿、嵴肿胀破裂、双膜消失等变化,从而产生大量自由基攻击细胞膜和线粒体内膜,导致氧化应激损伤,氧化损伤反过来进一步破坏线粒体结构功能,促进A $\beta$ 聚集和沉积,加速NFTs的形成,如此恶性循环在AD发展过程中不断产生神经元毒性作用,加剧神经元的退化和死亡<sup>[18]</sup>。Wang等<sup>[19]</sup>研究证明,激活PI3K/AKT信号通路可抑制GSK-3 $\beta$ 活性,抑制Tau蛋白过度磷酸化,减少A $\beta$ 沉积和NFTs的形成,同时修复线粒体结构及功能,降低ROS含量,从而减少神经元凋亡,对AD发挥保护作用。此外,AD患者脑中葡萄糖代谢紊乱造成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平下降,而线粒体破坏产生过量的ROS进一步加重ATP负担,导致高ROS和低ATP水平出现<sup>[20]</sup>。刘晓羽等<sup>[21]</sup>观察到激活PI3K/AKT信号通路可增加ATP合成,减轻线粒体损伤,恢复ATP/ROS平衡。这表明PI3K/AKT通路可能通过改善线粒体功能结构受损、减少自由基及脂质过氧化,抑制A $\beta$ 沉积和NFTs的形成,减轻AD脑组织损伤。

## 2.3 改善突触损伤

突触是神经元间信息传递的关键环节,由前膜、间隙和后膜构成,其强度变化对于学习及记忆储存至关重要,该变化也被称为突触可塑性<sup>[22]</sup>。突触可塑性是神经可塑性最主要的表现形式,突触损伤或丢失作为AD早期主要病理变化会损害AD患者学习及记忆功能<sup>[23]</sup>。研究显示,A $\beta$ 寡聚体过度沉积会增强GSK-3 $\beta$ 活性,导致Tau过度磷酸化,即将Tau蛋白运输到突触后膜,从而驱动 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPAR)和N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)的内化并损害海马突触功能,影响AD早期认知功能<sup>[24]</sup>。Hamilton等<sup>[25]</sup>观察到,激活PI3K/AKT信号通路可通过抑制GSK-3 $\beta$ 活性来阻止A $\beta$ 诱导的Tau过度磷酸化,防止AMPA、NMDAR内化,从而改善突触损伤,发挥提高学习记忆能力的作用。综上,激活PI3K/AKT信号通路可有效改善突触损伤,延缓AD早期病理进程,提高学习记忆能力。

## 2.4 抑制过度自噬

自噬具有维持细胞稳态的作用,但AD脑内大量错误折叠的蛋白质损伤线粒体结构功能,导致神经元中未成熟自噬体大量积累和自噬体-溶酶体融合受损,造成细胞过度自噬,引发神经毒性作用<sup>[26]</sup>。同时,线粒体功能受损产生大量ROS,诱发氧化应激,进一步加剧自噬损伤<sup>[27]</sup>。自噬与细胞凋亡密切相关,后者主要由线粒体膜通透化(mitochondrial membrane permeabilization, MMP)引发,过度自噬会导致细胞凋亡增加<sup>[28]</sup>。自噬信号可由哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)调节,主要包括雷帕霉素复合物(mammalian target of rapamycin C, mTORC)1和mTORC2,其中,mTORC1是自噬-溶酶体的主要控制者,可抑制自噬体的形成,并通过调节UNC-51样自噬激活激酶1(UNC51-like kinase-1, ULK1)复合物的活性来调节自噬<sup>[29]</sup>。Querfurth等<sup>[30]</sup>研究显示,AD脑内自噬标志物mTOR表达异常,影响神经蛋白合成和记忆形成等功能。进一步研究表明,激活PI3K/AKT信号通路可有效增强mTORC1活性,随即磷酸化ULK1来抑制过度自噬,从而减少细胞凋亡<sup>[31]</sup>。这表明PI3K/AKT/mTOR信号通路的激活可以下调AD过度自噬,保护神经元免于凋亡,提高记忆功能。

## 2.5 调节神经元能量代谢

大脑能量代谢高度活跃,能量代谢与神经元的存活或凋亡密切相关。葡萄糖是神经元的唯一能量来源,AD脑中胰岛素信号转导受损导致葡萄糖代谢失调,脑区能量代谢降低,脑葡萄糖摄取减少进一步导致认知记忆能力下降<sup>[18]</sup>。研究显示,AD大鼠脑区葡萄糖转运体1(glucose transporter 1, GLUT1)水平显著下降,且伴随相应脑区的突触活性和密度下降,进一步加重A $\beta$ 沉积和Tau蛋白过度磷酸化<sup>[32-33]</sup>。Cao等<sup>[34]</sup>研究表明通过激活PI3K/AKT可上调GLUT1的表达,减少突触丢失和神经元死亡等兴奋性神经毒性损伤,从而减少异常A $\beta$ 沉积和Tau蛋白磷酸化。提示PI3K/AKT可能通过参与调节AD的能量代谢过程来恢复脑区能量平衡,进一步减少神经元损伤,提高认知功能。

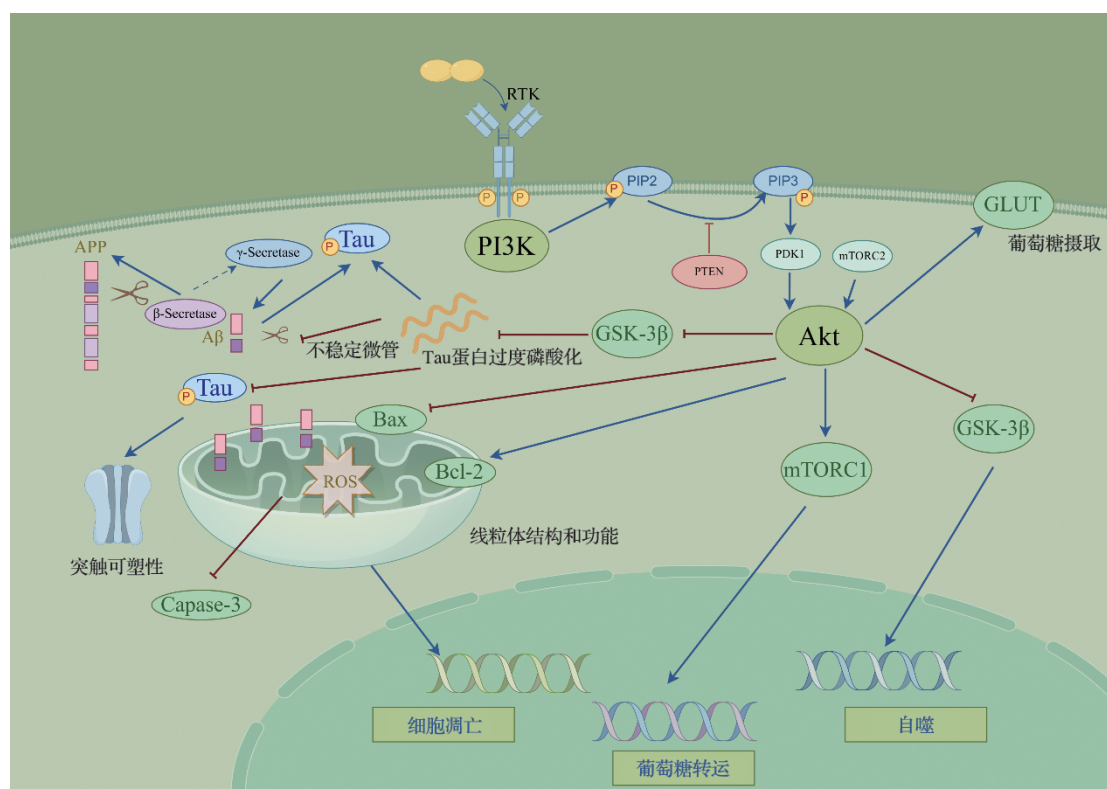
综上所述,激活PI3K/AKT信号通路可下调GSK-3 $\beta$ 活性,抑制Tau过度磷酸化,减少A $\beta$ 含量;改善线粒体结构功能受损,减少ROS产生,干预氧

化应激损伤;阻止A $\beta$ 诱导的Tau过度磷酸化,防止AMPA、NMDAR内化,改善突触损伤;增强mTORC1活性,磷酸化其底物来抑制过度自噬,同时修复线粒体损伤,减少ROS产生提高MMP,调节细胞自噬活性,恢复促凋亡因子/抗凋亡因子(Bax/Bcl-2)比值,下调Caspase-3表达,从而减缓细胞凋亡;上调葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUTs)表达,提高脑区能量代谢,减少神经元凋亡,共同发挥治疗AD的作用。见图2。

## 3 针刺调节PI3K/AKT信号通路治疗AD的分子机制

### 3.1 改善氧化损伤

氧化应激是指机体ROS等自由基产生过量,超过机体抗氧化防御系统的一种氧化还原失衡状态<sup>[35]</sup>。AD脑内过量的自由基可抑制抗氧化酶活性,引发更多链式反应,导致胞内大分子蛋白质、脂质过氧化,造成神经元变性和坏死<sup>[36]</sup>。研究证实,



注:PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶,AKT为蛋白激酶B,AD为阿尔茨海默病,PIP2为磷脂酰肌醇二磷酸,PIP3为磷脂酰肌醇三磷酸,PTEN为磷酸酯酶及张力蛋白同源物,mTORC2为雷帕霉素复合物2,APP为淀粉样前体蛋白,A $\beta$ 为淀粉样 $\beta$ 蛋白,Tau为微管相关蛋白Tau, $\beta$ -Secretase为 $\beta$ -分泌酶, $\gamma$ -Secretase为 $\gamma$ -分泌酶,RTK为受体酪氨酸激酶, GLUT为葡萄糖转运蛋白,GSK-3 $\beta$ 为糖原合成酶激酶3 $\beta$ ,mTORC1为雷帕霉素复合物1,Bcl-2为B细胞淋巴瘤-2, Bax为Bcl-2相关X蛋白,ROS为活性氧,Caspase-3为半胱天冬酶-3。

图2 PI3K/AKT信号通路在AD中的机制

Fig. 2 Mechanism of PI3K/AKT signaling pathway in AD

AD高度聚集的A $\beta$ 和过度磷酸化的Tau显著降低机体抗氧化酶表达水平,导致氧化应激损伤加重,而大量氧自由基又可使A $\beta$ 和Tau增多,最终形成A $\beta$ 、Tau与氧化应激相互作用的恶性循环<sup>[37]</sup>。

有研究报道AD患者脑中核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)及其靶基因NAD(P)H:醌氧化还原酶1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1]、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、谷氨酸半胱氨酸联接酶催化亚基的表达下降,而激活Nrf2则能减少A $\beta$ 介导的ROS簇过度增加,进一步减轻氧化损伤<sup>[38]</sup>。GSK-3 $\beta$ 是PI3K/AKT通路经典的下游靶点之一,GSK-3 $\beta$ 在S9位点磷酸化,随后在苏氨酸残基处磷酸化Fyn,并在细胞核内于Tyr568位点处磷酸化Nrf2,使Nrf2与染色体区域维持蛋白1结合并以Kelch样ECH关联蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)非依赖性方式降解<sup>[39]</sup>。而在氧化应激状态下,由于PI3K被抑制而未能激活Nrf2导致ROS积累,细胞凋亡增加。研究证明,电针可激活PI3K/AKT信号通路,显著上调磷酸化(p)-AKT、Nrf2蛋白表达,增加超氧化物歧化酶活性,同时下调丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量,减少氧化损害,进一步抑制细胞凋亡<sup>[40-41]</sup>。提示针刺可通过激活PI3K/AKT信号通路抑制GSK-3 $\beta$ 活性,增加Nrf2表达参与抗氧化作用,从而修复海马组织氧化损伤,恢复神经元功能。

### 3.2 增强突触可塑性

突触是产生认知记忆的基础,突触损伤或丢失是AD早期主要的病理变化<sup>[42]</sup>。突触可塑性是指在一定条件下,通过外部刺激所引起的突触形态及功能的改变,根据突触传递功能的强弱变化可分为长时程增强(long-term potentiation, LTP)、长时程抑制(long-term depression, LTD)和稳态缩放<sup>[43]</sup>。实验研究显示,AD小鼠海马CA1区突触数量减少,突触前后膜致密带厚度减小,突触小泡稀少,境界不清;神经元树突棘部分丢失,数目显著减少;突触蛋白如突触素、突触后密度蛋白95表达水平显著降低<sup>[44-45]</sup>。故AD的严重程度与关键脑区突触可塑性结构和功能的改变密切相关。既往研究表明,PI3K/AKT通路可上调LTP、并下调LTD,改善突触可塑性和调节突触的形成,提高学习记忆力<sup>[46]</sup>。

AKT在突触可塑性中作用广泛,对突触结构功能改变有重要作用,影响学习记忆功能<sup>[47]</sup>。王渊等<sup>[48]</sup>研究显示,针刺通过上调AD小鼠海马组织

p-PI3K和p-AKT蛋白表达,增加海马组织突触数量,突触结构趋于完整,突触膜的稳定性增强,突触前后膜及突触间隙得到改善并趋向清晰,提示针刺可调节海马PI3K/AKT磷酸化表达,修复海马突触形态结构损伤,改善海马突触可塑性,从而发挥改善记忆功能的作用。研究表明,脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)通过与其特异性受体酪氨酸激酶受体B结合后可激活下游PI3K/AKT信号通路,从而抑制神经元凋亡,调节突触可塑性<sup>[49-50]</sup>。徐少群等<sup>[51-52]</sup>通过电针上调BDNF、原肌球蛋白相关激酶B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)、PI3K、AKT等因子的表达,修复受损神经元,增强海马突触可塑性,进而改善AD小鼠记忆功能。故针刺可通过激活PI3K/AKT信号通路表达,调节突触可塑性,修复突触损伤,发挥提高学习记忆的作用。

### 3.3 调控细胞自噬

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,来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<sup>[53]</sup>。研究表明,AD早期自噬具有保护作用,但随着病情发展A $\beta$ 过度沉积,抑制自噬溶酶体降解,阻断其对内容物的消化和降解途径,从而促进神经元凋亡,导致学习记忆能力下降<sup>[54-55]</sup>。mTOR是PI3K/AKT信号通路下游靶点,可通过抑制ULK活性来抑制自噬<sup>[56]</sup>。研究显示,活化的AKT可直接激活mTORC1启动下游信号转导过程,或通过抑制TSC1/2复合物的活性间接激活mTORC1,从而抑制细胞过度自噬,进一步阻断细胞凋亡,促进增殖,改善AD学习记忆能力<sup>[57-58]</sup>。

研究证实,电针可上调痴呆大鼠海马组织PI3K、p-AKT、p-mTOR蛋白表达,同时减少Beclin1蛋白含量,降低LC3 II/LC3 I比值,提示电针通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路,降低Beclin-1蛋白表达和LC3 II/LC3 I比值,进一步减少自噬小体生成,降低神经元自噬活性,从而减缓神经元凋亡<sup>[59]</sup>。进一步研究证明,A $\beta$ 过度沉积会产生大量ROS,严重损伤线粒体导致MMP变化,从而诱导线粒体自噬<sup>[54]</sup>。李龙春等<sup>[60]</sup>研究观察到,针刺可显著上调PI3K/AKT/mTOR通路蛋白的表达,减少ROS、MDA生成,增强MMP从而修复线粒体功能损伤,减轻神经元自噬损伤,提高认知功能。综上,针刺可通过激活PI3K/AKT信号通路修复线粒体功能及结构,改善氧化应激损伤,抑制神经元过度

自噬,提高学习记忆能力。

### 3.4 调节能量代谢

研究显示,AD脑中GLUTs显著降低导致能量供应不足,且葡萄糖代谢改变先于A $\beta$ 沉积和Tau磷酸化,提示脑葡萄糖代谢降低可能是AD的先期标志<sup>[61]</sup>。实验研究显示,促进特定大脑区域的葡萄糖代谢可有效减少AD大鼠脑区神经元死亡,改善空间学习和记忆受损,故脑葡萄糖摄取减少和认知记忆能力下降密切相关<sup>[62]</sup>。此外,AD患者尸检结果表明,海马、额叶皮质等脑区胰岛素、胰岛素样生长因子1 mRNA及其受体减少,表明AD与胰岛素抵抗亦密切相关<sup>[63]</sup>。PI3K/AKT信号通路是介导脑葡萄糖代谢的主要通路,激活该通路可促使其下游分子GLUTs从细胞内转移到细胞膜,加快葡萄糖转运,促进糖原合成和糖酵解,改善大脑认知能力<sup>[64]</sup>。

李星<sup>[65]</sup>研究显示,针刺可诱导AD大鼠海马PI3K/AKT、胰岛素受体蛋白含量升高,下调GSK-3 $\beta$ 水平,同时增加GLUTs蛋白表达。说明针刺可通过激活PI3K/AKT信号通路抑制GSK-3 $\beta$ 的过度活跃,加快葡萄糖转运,改善认知记忆能力。研究证明,脑葡萄糖代谢障碍会损害神经元超微结构,引起神经元细胞凋亡,而PI3K/AKT磷酸化可激活cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB),促进神经元再生<sup>[66-68]</sup>。邓倩等<sup>[69]</sup>观察到针刺调节PI3K/AKT/CREB信号通路可促进神经营养因子的产生,提高葡萄糖代谢,减轻海马神经元损伤,改善痴呆大鼠认知功能障碍。此外,糖代谢受损会破坏线粒体功能结构,导致大量ROS产生,而针刺可修复线粒体呼吸链酶活性,恢复线粒体蛋白的传递与折叠,改善AD线粒体能量代谢功能,从而提高认知水平<sup>[70]</sup>。这表明针刺可通过激活PI3K/AKT信号通路,促进GLUTs表达,提高脑区能量代谢,从而减少神经元凋亡,改善AD认知记忆能力。

## 4 小结

综上所述,PI3K/AKT信号通路与AD关系密切,该通路的激活对改善AD脑组织损伤有积极作用。针刺可能通过激活PI3K/AKT信号通路,良性调节突触相关蛋白,改善突触结构及功能可塑性;减少自由基过度积累,干预氧化应激损伤;改善线粒体功能结构,修复异常自噬损伤,抑制神经元凋亡;提高脑区能量代谢,减少神经元凋亡,进一步延

缓AD的病理改变进程。

众多研究证明PI3K/AKT信号通路的异常表达是AD发病的主要机制之一,但相关研究仍有很多问题值得探讨。首先,目前研究已为针刺调节PI3K/AKT信号通路干预AD提供了实验依据,但相关检测指标较为单一、局限,需结合更多实验检测手段进行深层次、多维度的研究。其次,现有研究多集中在观察针刺调节PI3K/AKT信号通路上的关键蛋白表达,仅从单个信号通路或蛋白变化出发,难以较全面地反映针灸效应的整体性,且通路之间存在串话,针刺该通路是否会被其他通路影响的研究较少。再者,对针刺干预PTEN等PI3K/AKT通路负调节因子作用机制研究较少,可加强进一步研究以发挥针刺多靶点、多角度的作用。最后,PI3K/AKT信号通路主要作用是促进增殖,抑制凋亡,而针刺如何精确调控该通路相关蛋白水平以避免过度或不足导致的细胞功能异常,确切研究机制仍有待深入研究。因此,今后应进一步完善针刺调节PI3K/AKT信号通路具体机制的研究,结合先进的技术手段(如单细胞转录、空间转录组学、脑类器官等技术)揭示针刺的作用靶点,多角度、多途径、多环节、多层次地揭示针刺干预AD的复杂作用机制,为针刺治疗AD提供更多理论支持。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突。作者严兴科为本刊编委,但未参与本文的审理。

## 参考文献

- [1] STEFANIAK O, DOBRZYŃSKA M, DRZYMAŁA-CZYŻ S, et al. Diet in the prevention of Alzheimer's disease: current knowledge and future research requirements [J]. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4564.
- [2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [3] MORRIS R, LUBOFF H, JOSE R P, et al. Bradycardia due to donepezil in adults: systematic analysis of FDA adverse event reporting system [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81(1): 297-307.
- [4] 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.
- [5] HUANG Q, LUO D, CHEN L, et al. Effectiveness of acupuncture for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(3): 500-511.
- [6] KHEZRI M R, MOHAMMADIPANAH S,

- GHASEMNEJAD-BERENJI M. The pharmacological effects of Berberine and its therapeutic potential in different diseases: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(1): 349-367.
- [7] SUGIYAMA M G, FAIRN G D, ANTONESCU C N. Akt-ing up just about everywhere: compartment-specific Akt activation and function in receptor tyrosine kinase signaling[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 70.
- [8] 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.
- [9] 李想, 李安特, 孙秋霞, 等. PI3K/Akt 信号通路神经损伤修复的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(1): 246-249.
- LI X, LI A T, SUN Q X, et al. Research progress of PI3K/Akt signaling pathway and nerve injury repair (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2023, 43(1): 246-249.
- [10] PARSONS R. Discovery of the PTEN tumor suppressor and its connection to the PI3K and AKT oncogenes [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(8): a036129.
- [11] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment [J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5789.
- [12] YANG W, LIU Y, XU Q Q, et al. Sulforaphane ameliorates neuroinflammation and hyperphosphorylated tau protein via regulating the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  pathway in experimental models of Alzheimer's disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4754195.
- [13] 魏玉婷, 朱田田, 贾静, 等. 针灸干预阿尔茨海默病作用机制的研究进展[J]. *针刺研究*, 2022, 47(4): 362-368.
- WEI Y T, ZHU T T, JIA J, et al. Research progress on the mechanism of acupuncture intervention on Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(4): 362-368.
- [14] BITTAR A, BHATT N, KAYED R. Advances and considerations in AD tau-targeted immunotherapy [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104707.
- [15] ZHANG H Q, WEI W, ZHAO M, et al. Interaction between  $\alpha\beta$  and tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2181-2192.
- [16] LAURETTI E, DINCER O, PRATICÒ D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(5): 118664.
- [17] PENG X Q, GUO H S, ZHANG X, et al. TREM2 inhibits Tau hyperphosphorylation and neuronal apoptosis via the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway in vivo and in vitro[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(5): 2470-2485.
- [18] JOHRI A. Disentangling mitochondria in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11520.
- [19] WANG C Y, HAO J, LIU X, et al. Isoforsythiaside attenuates Alzheimer's disease via regulating mitochondrial function through the PI3K/AKT pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5687.
- [20] DE VEIJ MESTDAGH C F, SMIT A B, HENNING R H, et al. Mitochondrial targeting against Alzheimer's disease: lessons from hibernation[J]. *Cells*, 2023, 13(1): 12.
- [21] 刘晓羽, 黄志敏, 邱少彬, 等. 三七调节肾脏 PI3K/Akt/mTORC1-线粒体能量代谢治疗血瘀证慢性肾衰竭大鼠的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(7): 1888-1895.
- LIU X Y, HUANG Z M, QIU S B, et al. Mechanism of notoginseng radix et rhizoma in regulating PI3K/Akt/mTORC1-mitochondrial energy metabolism to treat chronic renal failure in rats with blood stasis syndrome (in Chinese) [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2024, 49(7): 1888-1895.
- [22] JIN Y L, XIN L M, ZHOU C C, et al. Polydatin exerts anti-tumor effects against renal cell carcinoma cells via induction of caspase-dependent apoptosis and inhibition of the PI3K/Akt pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8185-8195.
- [23] YAN Y, YANG H H, XIE Y X, et al. Research progress on Alzheimer's disease and resveratrol [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5): 989-1006.
- [24] TORRES A K, JARA C, PARK-KANG H S, et al. Synaptic mitochondria: an early target of amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 84(4): 1391-1414.
- [25] HAMILTON K, MORROW K, MARKANTONI E, et al. Leptin prevents aberrant targeting of tau to hippocampal synapses via PI3 kinase driven inhibition of GSK3 $\beta$  [J]. *J Neurochem*, 2023, 167(4): 520-537.
- [26] KRISHNAN S, SHRESTHA Y, JAYATUNGA D P W, et al. Activate or inhibit? Implications of autophagy modulation as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): E6739.
- [27] WANG Q, WANG Y, LI S P, et al. PACAP-Sirtuin3 alleviates cognitive impairment through autophagy in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 184.
- [28] TUO Q Z, ZHANG S T, LEI P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications [J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 259-305.
- [29] AL-BARI M A A, XU P Y. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and-independent pathways[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1467(1): 3-20.
- [30] QUERFURTH H, LEE H K. Mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) complexes in neurodegeneration [J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 44.
- [31] DAVOODY S, ASGARI TAEI A, KHODABAKHSH P, et al. mTOR signaling and Alzheimer's disease: what we know and where we are?[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(4): e14463.
- [32] KYRTATA N, EMSLEY H C A, SPARASCI O, et al. A systematic review of glucose transport alterations in Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 626636.
- [33] WICIŃSKI M, SOCHA M, MALINOWSKI B, et al.

- Liraglutide and its neuroprotective properties-focus on possible biochemical mechanisms in Alzheimer's disease and cerebral ischemic events[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1050.
- [34] CAO H, ZUO C C, GU Z Y, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation alleviates cognitive deficits in 3xTg-AD mice by modulating the PI3K/Akt/GLT-1 axis[J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102354.
- [35] FORMAN H J, ZHANG H Q. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689-709.
- [36] SHEFALI, SANKHLA M S, KUMAR R, et al. Phytomicrobiome studies for combating the abiotic stress[J]. *Biointerface Res Appl Chem*, 2020, 11(3): 10493-10509.
- [37] 张健, 李全, 周妍妍. 中药调控 Nrf2 通路防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(9): 219-227.
- ZHANG J, LI Q, ZHOU Y Y. Regulation of Nrf2 pathway by traditional Chinese medicine in prevention and treatment of Alzheimer's disease: a review (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2024, 30(9): 219-227.
- [38] 王佳伟, 魏本君. 中医药调控 ROS 防治阿尔茨海默病研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(12): 281-288.
- WANG J W, WEI B J. Prevention and treatment of Alzheimer's disease by traditional Chinese medicine via regulating ROS: a review (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2024, 30(12): 281-288.
- [39] BRASIL F B, BERTOLINI GOBBO R C, SOUZA DE ALMEIDA F J, et al. The signaling pathway PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 plays a role in the mitochondrial protection promoted by astaxanthin in the SH-SY5Y cells exposed to hydrogen peroxide[J]. *Neurochem Int*, 2021, 146: 105024.
- [40] HUANG T I, HSIEH C L. Effects of acupuncture on oxidative stress amelioration via Nrf2/ARE-related pathways in Alzheimer and Parkinson diseases [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6624976.
- [41] 邱静, 谭子虎, 杨琼, 等. 加味薯蓣丸通过 Akt/GSK3 $\beta$ /Nrf2 通路改善 APP/PS1 小鼠神经元凋亡[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(21): 38-44.
- QIU J, TAN Z H, YANG Q, et al. Modified Shuyuan ameliorate neuronal apoptosis of APP/PS1 mice via Akt/GSK3 $\beta$ /Nrf2 pathway (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2019, 25(21): 38-44.
- [42] GRIFFITHS J, GRANT S G N. Synapse pathology in Alzheimer's disease [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 139: 13-23.
- [43] FENG Y, SHIR F, HU J Y, et al. Effects of neural-derived estradiol on actin polymerization and synaptic plasticity-related proteins in prefrontal and hippocampal cells of mice [J]. *Steroids*, 2022, 177: 108935.
- [44] 张松江, 李龙洋, 高剑峰. 电针对 AD 模型小鼠学习记忆功能和海马突触可塑性的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(8): 1447-1453.
- ZHANG S J, LI L Y, GAO J F. Effects of electroacupuncture on learning and memory function as well as hippocampal synaptic plasticity in young AD model mice (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2022, 38(8): 1447-1453.
- [45] DONG W G, YANG W D, LI F F, et al. Electroacupuncture improves synaptic function in SAMP8 mice probably via inhibition of the AMPK/eEF2K/eEF2 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 8260815.
- [46] PARK H J, KWON H, LEE J H, et al.  $\beta$ -amylin ameliorates Alzheimer's disease-like aberrant synaptic plasticity in the mouse hippocampus[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2020, 28(1): 74-82.
- [47] YAN L, JIN Y F, PAN J P, et al. 7, 8-dihydroxycoumarin alleviates synaptic loss by activated PI3K-Akt-CREB-BDNF signaling in Alzheimer's disease model mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(23): 7130-7138.
- [48] 王渊, 王强, 樊恩召, 等. 嗅三针对 SAMP8 小鼠海马磷酸化 PI3K/Akt 蛋白表达和突触可塑性的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(2): 135-142, 148.
- WANG Y, WANG Q, FAN E Z, et al. Effects of olfactory three needle on expression of phosphorylated PI3K/Akt protein and synaptic plasticity in the hippocampus of SAMP8 mice (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2021, 36(2): 135-142, 148.
- [49] LI L X, CHU J H, CHEN X W, et al. Selenium ameliorates mercuric chloride-induced brain damage through activating BDNF/TrkB/PI3K/AKT and inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *J Inorg Biochem*, 2022, 229: 111716.
- [50] WANG H L, LIU F L, LI R Q, et al. Electroacupuncture improves learning and memory functions in a rat cerebral ischemia/reperfusion injury model through PI3K/Akt signaling pathway activation[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(6): 1011-1016.
- [51] 徐少群, 徐乐, 李向宇, 等. 电针对异氟醚诱导阿尔茨海默样病小鼠海马区 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(3): 294-297.
- XU S Q, XU L, LI X Y, et al. Acupuncture on hippocampus PI3K/Akt signaling pathway against AD-like disease induced by isoflurane in mice (in Chinese) [J]. *Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 36(3): 294-297.
- [52] 苏凯奇, 吕转, 吴明莉, 等. 电针对缺血再灌注后学习记忆障碍大鼠 BDNF/TrkB/PI3K/Akt 通路的影响及对海马神经元保护作用研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(33): 4187-4193.
- SU K Q, LYU Z, WU M L, et al. Effect of electroacupuncture on BDNF/TrkB/PI3K/Akt pathway and hippocampal neuronal protection in rats with learning and memory impairment after ischemia reperfusion (in Chinese) [J]. *Chinese General Practice*, 2023, 26(33): 4187-4193.

- [53] ZHANG Z G, YANG X F, SONG Y Q, et al. Autophagy in Alzheimer's disease pathogenesis: therapeutic potential and future perspectives[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101464.
- [54] DI MECO A, CURTIS M E, LAURETTI E, et al. Autophagy dysfunction in Alzheimer's disease: mechanistic insights and new therapeutic opportunities [J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(9): 797-807.
- [55] SCRIVO A, BOURDENX M, PAMPLIEGA O, et al. Selective autophagy as a potential therapeutic target for neurodegenerative disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(9): 802-815.
- [56] PANG Y, LIN W N, ZHAN L, et al. Inhibiting autophagy pathway of PI3K/AKT/mTOR promotes apoptosis in SK-N-SH cell model of Alzheimer's disease [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 6069682.
- [57] 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.
- [58] LI T Y, YIN L M, KANG X Y, et al. TFEB acetylation promotes lysosome biogenesis and ameliorates Alzheimer's disease-relevant phenotypes in mice [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(12): 102649.
- [59] 郭菲. 基于 PI3K/AKT/mTOR 通路探讨电针对血管性痴呆大鼠海马细胞自噬的影响[D]. 石家庄: 河北中医学院, 2020.
- GUO F. To investigate the effect of electricity on autophagy in hippocampal cells of vascular dementia rats based on PI3K/AKT/mTOR pathway (in Chinese)[D]. Shijiazhuang: Hebei College of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [60] 李龙春, 李晓晔, 杜小华. 针刺通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路改善血管性痴呆大鼠认知功能的机制研究[J]. *针刺研究*, 2021, 46(10): 851-856.
- LI L C, LI X Y, DU X H. Acupuncture improves cognitive function of vascular dementia rats by regulating PI3K/Akt/mTOR pathway (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2021, 46(10): 851-856.
- [61] CUPERLOVIC-CULF M, BADHWAR A. Recent advances from metabolomics and lipidomics application in Alzheimer's disease inspiring drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2020, 15(3): 319-331.
- [62] CHEN P D, SHEN Z W, WANG Q Q, et al. Reduced cerebral glucose uptake in an Alzheimer's rat model with glucose-weighted chemical exchange saturation transfer imaging[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 618690.
- [63] ŚĘDZIKOWSKA A, SZABLEWSKI L. Insulin and insulin resistance in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9987.
- [64] 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.
- [65] 李星. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨针刺对 AD 大鼠海马区葡萄糖代谢的影响机制[D]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- LI X. To investigate the effect of acupuncture on glucose metabolism in hippocampus of AD rats based on PI3K/AKT signaling pathway (in Chinese) [D]. Taiyuan: Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [66] LI M C, HUANG L L, YANG D, et al. Atrophy patterns of hippocampal subfields in T2DM patients with cognitive impairment[J]. *Endocrine*, 2020, 68(3): 536-548.
- [67] LIU C F, HE L H, WANG J X, et al. Anti-angiogenic effect of Shikonin in rheumatoid arthritis by downregulating PI3K/AKT and MAPKs signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 113039.
- [68] XIANG W X, LI T T, GAO T H, et al. CREB down-regulation in the laterodorsal thalamic nucleus deteriorates memory consolidation in rats[J]. *Learn Mem*, 2019, 26(6): 182-186.
- [69] 邓倩, 梁嘉琪, 高晨辉, 等. 电针对糖尿病认知功能障碍大鼠 PI3K/Akt/CREB 信号通路和海马神经元凋亡的影响[J]. *针刺研究*, 2024, 49(3): 265-273.
- DENG Q, LIANG J Q, GAO C H, et al. Effects of electroacupuncture on the PI3K/Akt/CREB signaling pathway and hippocampal neuronal apoptosis in diabetic cognitive impairment rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(3): 265-273.
- [70] JIANG Y H, HE J K, LI R, et al. Mechanisms of acupuncture in improving Alzheimer's disease caused by mitochondrial damage[J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(3): 272-280.

收稿日期:2024-04-17 修回日期:2024-05-14

网络首发:2025-04-28

编辑:李天娇