

PI3K/AKT信号通路在缺血性脑卒中中的保护作用

赵昭^{1*}, 侯倩^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月23日; 录用日期: 2022年5月17日; 发布日期: 2022年5月24日

摘要

脑梗死的高发病率、高死亡率、高致残率和高复发率, 为人类的生命健康带来了极大的危害, 其损伤机制包括细胞凋亡、钙超载、活性氧过度生成、炎症反应和兴奋性氨基酸毒性作用等多种复杂病理机制。PI3K/AKT信号通路作为近些年研究较多的信号通路之一, 与缺血性脑卒中的发生发展密切相关。本文就近些年PI3K/AKT信号通路在缺血性脑卒中中的作用机制进行综述, 为探索缺血性脑卒中诊疗提供新的思路。

关键词

PI3K/AKT信号通路, 缺血性脑卒中, 作用机制

Protective Effect of PI3K/AKT Signaling Pathway in Ischemic Stroke

Zhao Zhao^{1*}, Qian Hou^{2#}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 23rd, 2022; accepted: May 17th, 2022; published: May 24th, 2022

Abstract

High incidence, high mortality, high disability and high recurrence rates of cerebral infarction have brought great harm to human life and health, and its injury mechanism involves a variety of com-

*第一作者。

#通讯作者。

plex pathological mechanisms, including apoptosis, calcium overload, excessive production of reactive oxygen species, inflammatory reaction and toxic effects of excitatory amino acids. As one of the most studied signaling pathways in recent years, PI3K/AKT signaling pathway is closely related to the occurrence and development of ischemic stroke. This paper reviews the mechanism of PI3K/AKT signaling pathway in ischemic stroke in recent years, providing new ideas for exploring the diagnosis and treatment of ischemic stroke.

Keywords

PI3K/AKT Signaling Pathway, Ischemic Stroke, Mechanism of Action

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

缺血性脑卒中是由于各种原因所致脑部血液供应障碍, 导致局部脑组织发生缺血、缺氧性坏死, 继而出现相应神经功能缺损的一类临床综合征。据 2019 年全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)研究数据显示[1], 卒中的疾病负担从 1990 年的第 5 位上升至 2019 年的第 3 位, 其给患者、家庭、社会带来了极大的负担。缺血性脑卒中作为危害人类生命健康的主要疾病之一, 其发生发展过程包括氧化应激、炎症和血脑屏障通透性改变等多种病理机制[2]。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号转导通路作为近些年研究较多的细胞内外信号应答的途径之一, 其产生的一系列级联反应, 包括细胞凋亡、炎症反应和氧化应激等均串扰在脑卒中复杂的病理生理机制当中。因此, 通过对 PI3K/AKT 信号通路在缺血性脑卒中机制中的作用机制进行阐释, 将为缺血性脑卒中的预防及诊疗提供了全面的理论依据。

2. PI3K/AKT 信号通路的构成

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)信号通路是由 PI3K 及其下游因子 AKT 组成。PI3K 作为脂质激酶家族成员, 是一种存在于细胞内并能产生特异磷酸化反应的一种磷脂肌醇激酶, 其结构是由一个起催化作用的 p110 催化亚基和一个起调节作用的 p85 调节亚基组成的异源二聚体。PI3K 被激活后迁移至邻近细胞质膜上发生磷酸化反应, 使 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP₂)转变为 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP₃), 而 PIP₃ 作为第二信使转导分子继续发挥磷酸化作用将其活化信号传至膜内信号蛋白 AKT, 从而调节细胞生物活动[3]。

AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 由含特殊 PH 结构域和中心激酶结构域的 N 端和含疏水基的 C 端调节结构域组成。AKT 中的 PH 结构域可以与 PI3K 生成物 PIP₃ 相互识别并结合, 进而使 AKT 从胞内迁移至胞膜上并发生构像改变, 充分暴露出 Ser/Thr 蛋白并使其磷酸化, 最终 AKT 彻底被激活[4]。活化后的 AKT 可进一步实现对下游底物的调控作用, 引起信号转导通路的级联反应, 在缺血性脑卒中的发生发展中扮演着重要的角色。

3. PI3K/AKT 信号通路的保护机制

3.1. 程序性死亡

细胞程序性死亡主要包括凋亡、坏死性凋亡、焦亡、自噬和铁死亡, 是缺血性脑卒中发生后典型的病

理生理过程。研究发现,在缺血性脑卒中发生后的急性期,PI3K/AKT 信号通路被激活,活化后的 AKT 可通过作用于核因子 κ B (NF- κ B)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、糖原合成酶激酶-3 (GSK-3 β)和一氧化氮合成酶(NOS)等下游靶点,降低缺血区脑组织促凋亡相关蛋白(Bax、CytoC、caspase-3、caspase-9)的水平而发挥抗凋亡作用[5]。Zhu 等通过建立脑缺血再灌注损伤模型发现,亚低温可通过激活 PI3K/AKT 信号转导通路,降低焦亡相关蛋白 NLRP3 炎症小体、ASC 接头蛋白和 Gasdermin-D 的表达,从而增加缺血区神经细胞的活力,对缺血再灌注神经元起到保护作用[6]。Yang 等研究发现,黄芩素 200 mg/kg 连续灌胃给药 7 d 可显著促进大鼠缺血再灌注损伤模型中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的磷酸化,降低 LC3-II/LC3-I 的比率,从而通过抑制细胞自噬来减小脑梗死体积[7]。然而,目前关于铁死亡与缺血性脑卒中两者之间的直接研究较少,所以关于铁死亡参与脑组织缺血性损伤的具体病理生理机制需进一步探究。

3.2. 氧化应激

氧化应激是指氧化系统和抗氧化系统之间的生理平衡被破坏,从而对机体造成潜在损害的一种状态,被认为是造成多种疾病损伤的重要病理生理机制[8]。在缺血性脑卒中发生后的急性期,发生在细胞水平上的氧化应激通过蛋白质结构功能改变、线粒体功能障碍及脂质过氧化等多种机制导致缺血区脑组织的损伤[9]。既往研究表明,通过激活 PI3K/AKT 信号通路,从而提高抗氧化应激系统中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和过氧化氢酶(CAT)的水平,降低氧化系统中丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)和乳酸脱氢酶(LDH)等酶的表达来抑制缺血性脑卒中过程中的氧化应激[10]。最新研究发现,在脑组织缺血初期,PI3K/AKT 信号通路被激活,活化后的 AKT 可进一步激活下游因子核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2),并使其转移至细胞核内识别并结合抗氧化基因启动子 ARE,从而增强醌氧化还原酶 1 (NQO1)、血红素加氧酶 1 (HO-1)等抗氧化蛋白在缺血区的表达,减轻氧化应激对脑组织的损伤[11]。同时还发现,叉头样转录因子(forkhead box protein O, FOXO)和缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)也在 PI3K/AKT 信号通路维持氧化稳态中起重要作用,但具体进一步机制仍有待商讨[12]。

3.3. 炎症反应

在急性缺血性脑卒中的发生发展过程中,脑缺血可促使小胶质细胞、星形胶质细胞和白细胞等炎症细胞激活并释放出大量促炎因子,从而在缺血区域诱发“爆发式”炎症反应,是产生缺血区脑组织损伤和早期神经功能缺损的重要机制[13]。体外实验发现,通过激活 PI3K/AKT 信号通路可以显著抑制 NF- κ B、COX2、TNF- α 等促炎因子的表达并提高抗炎因子 IL-10、TGF- β 1 的表达,从而减轻葡萄糖剥夺诱导的缺血再灌注损伤[14]。NF- κ B 和髓样细胞激活受体 2 (TREM2)是已知的与脑缺血后小胶质细胞活化的关键转录因子,可诱导脑内小胶质细胞 M1 型向 M2 型转换。M1 型小胶质细胞主要产生促炎性相关介质等加重脑组织损伤;M2 型小胶质细胞主要通过分泌抗炎因子发挥组织修复及重塑等功能[15]。Luo 等研究发现,上调 TREM2 表达可促进缺血性脑卒中模型小胶质细胞从有害的 M1 型向有益的 M2 型转化从而发挥抗炎作用,该作用与 TREM2 调节小胶质细胞 PI3K/AKT 和 NF- κ B 信号通路相关[16]。综上所述,通过激活 PI3K/AKT 信号通路可控制缺血区脑组织中的炎症反应,从而减轻神经功能缺损。

3.4. 神经血管再生

神经血管再生,在缺血性脑卒中的损伤修复中扮演了核心的角色,是近些年研究的热点。研究表明,通过激活 PI3K/AKT 信号通路可明显改善缺血性脑中风大鼠模型组的神经元形态及增加尼氏小体数量,而使用通路抑制剂渥曼青霉素后呈相反作用效果[17]。Peng 等研究发现,上调 Micro RNA-221 基因的表达可通过调控 PI3K/AKT 信号通路改善血管内皮细胞功能,促进血管生成,从而改善缺血性中风患者脑

组织的血液供应[18]。Chen 等通过建立缺氧葡萄糖剥夺(OGD)模型发现, 激活 PI3K/AKT 信号通路后 mTOR、eNOS、HIF1 α 的表达水平显著上调, 从而增加血管新生诱导因子血管内皮生长因子(VEGF)在缺血区的表达, 从而促进血管生成在缺血性脑的重构过程[19]。

3.5. 血脑屏障功能

血脑屏障(BBB)是正常脑组织形态结构的重要组成部分, 在脑组织发生缺血性损伤时, 血脑屏障不仅会有结构的损伤和改变, 还会导致功能的异常, 即通透性改变、密连接蛋白(TJs)丢失和转运功能破坏等, 从而导致继发性脑损伤[20]。紧密连接作为血脑屏障中最重要的结构, 在维持中枢神经系统内环境稳态方面发挥着至关重要的作用。基质金属蛋白酶(MMP)途径、炎症反应及自由基等物质会导致紧密连接蛋白的降解及移位, 是缺血性脑损伤血脑屏障破坏的重要步骤[21] [22]。Xie 等通过建立急性脑卒中大鼠模型发现, 通过激活 PI3K/AKT 信号通路后, 大鼠脑组织含水量及脑组织中伊文思蓝的渗透量减少, 紧密连接蛋白的主要成分 Claudin-5、Occludin 表达增加[23]。研究还发现, PI3K/AKT 信号通路可通过抑制氧化应激、炎症反应和基质金属蛋白酶的表达等途径来减少缺血性脑卒中血脑屏障的损伤, 从而为缺血性脑卒中的治疗提供一个新思路[24] [25]。

4. 总结与展望

PI3K/AKT 信号通路及其下游因子与缺血性脑卒中的损伤和修复密切相关。目前, 已有许多药物通过 PI3K/AKT 信号通路来保护缺血性脑卒中的神经功能损伤, 从而减轻脑卒中患者的死亡率和致残率。然而, PI3K/AKT 信号通路与下游因子在缺血性脑卒中的具体机制, 及两者是否存在反馈机制仍需进一步探索。这对预防缺血性脑卒中的发生发展, 及其患者的预后具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020) Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, **396**, 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- [2] Hu, L., Fang, R. and Guo, M. (2020) Knockdown of lncRNA SNHG1 Alleviates Oxygen-Glucose Deprivation/Reperfusion-Induced Cell Death by Serving as a ceRNA for miR-424 in SH-SY5Y Cells. *Neurological Research*, **42**, 47-54. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1672389>
- [3] Nitulescu, G.M., Van De Venter, M., Nitulescu, G., Ungurianu, A., Juzenas, P., Peng, Q., et al. (2018) The Akt Pathway in Oncology Therapy and beyond (Review). *International Journal of Oncology*, **53**, 2319-2331. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4597>
- [4] Sugiyama, M.G., Fairn GD and Antonescu, C.N. (2019) Akt-ing up Justabout Everywhere: Compartment-Specific Akt Activation and Function in Receptor Tyrosine Kinase Signaling. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **7**, Article No. 70. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00070>
- [5] 陈海, 王建. PI3K/AKT 信号通路在缺血性脑卒中后细胞程序性死亡中的研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(2): 247-252. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20210806.002>
- [6] Diao, M.Y., Zhu, Y., Yang, J., Xi, S.S., Wen, X., Gu, Q., et al. (2020) Hypothermia Protects Neurons against Ischemia/Reperfusion-Induced Pyroptosis via m6A-Mediated Activation of PTEN and the PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling Pathway. *Brain Research Bulletin*, **159**, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.03.011>
- [7] Yang, S., Wang, H., Yang, Y., Wang, R., Wang, Y., Wu, C., et al. (2019) Baicalein Administered in the Subacute Phase Ameliorates Ischemia-Reperfusion-Induced Brain Injury by Reducing Neuroinflammation and Neuronal Damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109102. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109102>
- [8] Xu, L., Yang, Y. and Chen, J. (2020) The Role of Reactive Oxygen Species in Cognitive Impairment Associated with Sleep Apnea. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, Article No. 4. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9132>
- [9] Prakash, R., Fauzia, E., Siddiqui, A.J., Yadav, S.K., Kumari, N., Shams, M.T., et al. (2022) Oxidative Stress-Induced Autophagy Compromises Stem Cell viability. *Stem Cells*, **40**, sxac018. <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxac018>
- [10] 段晋宁, 向常清, 钱爱红, 李进, 陈修全, 韩永峰, 等. 珠子参皂苷通过激活 PI3K/Akt 通路对小鼠脑缺血再灌注

- 损伤的保护作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(7): 750-758.
- [11] Deng, H.F., Wang, X.L., Sun, H. and Xiao, X.Z. (2017) Puerarin Inhibits Expression of Tissue Factor Induced by Oxidative low-Density Lipoprotein through Activating the PI3K/Akt/eNOS Pathway and Inhibiting Activation of ERK1/2 and NF- κ B. *Life Sciences*, **191**, 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.10.018>
- [12] Guo, S., Mangal, R., Dandu, C., Geng, X. and Ding, Y. (2022) Role of Forkhead Box Protein O1 (FoxO1) in Stroke: A Literature Review. *Aging and Disease*, **13**, 521-533.
- [13] Xu, S., Lu, J., Shao, A., Zhang, J.H. and Zhang, J. (2020) Glial Cells: Role of the Immune Response in Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00294>
- [14] Li, Y., Sun, J., Gu, L. and Gao, X. (2020) Protective Effect of CTRP6 on Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Attenuating Inflammation, Oxidative Stress and Apoptosis in PC12 Cells. *Molecular medicine reports*, **22**, 344-352. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11108>
- [15] Wang, Y., Huang, Y., Xu, Y., Ruan, W., Wang, H., Zhang, Y., *et al.* (2018) A Dual AMPK/Nrf2 Activator Reduces Brain Inflammation After Stroke by Enhancing Microglia M2 Polarization. *Antioxidants & Redox Signaling*, **28**, 141-163. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7003>
- [16] 胥虹贝, 罗勇. 髓样细胞激活受体 2 调控氧糖剥夺/复氧模型小鼠小胶质细胞向 M2 型极化[J]. 解剖学报, 2021, 52(3): 329-336. <https://doi.org/10.16098/j.issn.0529-1356.2021.03.001>
- [17] 汤博, 王霞, 吴福建, 姜玉莹. 头针疗法对缺血性中风大鼠脑神经元的保护作用及对 PI3K/Akt 通路的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(2): 213-219.
- [18] Peng, H., Yang, H., Xiang, X. and Li, S. (2020) MicroRNA-221 Participates in Cerebral Ischemic Stroke by Modulating Endothelial Cell Function by Regulating the PTEN/PI3K/AKT Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 443-450. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8263>
- [19] Chen, J., Zhang, X., Liu, X., Zhang, C., Shang, W., Xue, J., *et al.* (2019) Ginsenoside Rg1 Promotes Cerebral Angiogenesis via the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Ischemic Mice. *European Journal of Pharmacology*, **856**, Article ID: 172418. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172418>
- [20] Haley, M.J. and Lawrence, C.B. (2017) The Blood-Brain Barrier after Stroke: Structural Studies and the Role of Transcytotic Vesicles. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **37**, 456-470. <https://doi.org/10.1177/0271678X16629976>
- [21] Sun, M.S., Jin, H., Sun, X., Huang, S., Zhang, F.L., Guo, Z.N., *et al.* (2018) Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 3804979. <https://doi.org/10.1155/2018/3804979>
- [22] Sun, P., Hamblin, M.H. and Yin, K.J. (2022) Non-Coding RNAs in the Regulation of Blood-Brain Barrier Functions in Central Nervous System Disorders. *Fluids and Barriers of the CNS*, **19**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00317-z>
- [23] 谢涛波, 钟纯正, 符尧天, 王国卿, 米东华. 银杏叶提取物对急性脑梗死模型大鼠血脑屏障功能及 PI3K/AKT 信号通路的影响及作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(20): 4467-4471
- [24] Hu, S., Liu, T., Wu, Y., Yang, W., Hu, S., Sun, Z., *et al.* (2019) Panax Notoginseng Saponins Suppress Lipopolysaccharide-Induced Barrier Disruption and Monocyte Adhesion on bEnd.3 Cells via the Opposite Modulation of Nrf2 Antioxidant and NF- κ B Inflammatory Pathways. *Phytotherapy Research*, **33**, 3163-3176. <https://doi.org/10.1002/ptr.6488>
- [25] Li, Y., Zhong, W., Jiang, Z. and Tang, X. (2019) New Progress in the Approaches for Blood-Brain Barrier Protection in Acute Ischemic Stroke. *Brain Research Bulletin*, **144**, 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.11.006>