

PI3K/AKT信号通路在支气管哮喘的研究进展及中医药干预现状

蔡丽鑫

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年8月25日; 录用日期: 2023年9月28日; 发布日期: 2023年10月9日

摘要

支气管哮喘是一种反复发作的慢性气道炎症反应, 研究表明PI3K/AKT信号通路在哮喘的发生、发展过程中起着重要的作用。本文通过查阅文献, 从PI3K/AKT通路的构成、激活, 与T淋巴细胞群比例失衡、炎症反应、气道重塑和氧化应激等造成哮喘的机制之间的关系, 以及中医药干预PI3K/AKT信号通路治疗哮喘进行论述, 以期能为支气管哮喘的临床研究和治疗提供参考。

关键词

支气管哮喘, PI3K/AKT信号通路, 中医药

Research Progress of PI3K/AKT Signaling Pathway in Bronchial Asthma and Status of Traditional Chinese Medicine Intervention

Lixin Cai

Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 25th, 2023; accepted: Sep. 28th, 2023; published: Oct. 9th, 2023

Abstract

Bronchial asthma is a recurrent chronic airway inflammatory response. Studies have shown that PI3K/AKT signaling pathway plays an important role in the occurrence and development of asth-

ma. Through literature review, this paper discusses the relationship between the composition and activation of PI3K/AKT pathway and the mechanism of asthma caused by imbalance of T lymphocyte population, inflammatory response, airway remodeling and oxidative stress, as well as the intervention of traditional Chinese medicine in PI3K/AKT signaling pathway in the treatment of asthma, in order to provide reference for clinical research and treatment of bronchial asthma.

Keywords

Bronchial Asthma, PI3K/AKT Signaling Pathway, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2023 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

支气管哮喘(BA)是由多种细胞及细胞组分参与的气道炎症反应,临床上常表现为反复发作的咳嗽、喘息、呼吸困难等,主要以炎症细胞浸润、气道重塑、气道高反应性等为特征,与世界大多数国家相比,中国哮喘的死亡人数较高,对人的健康和生活产生严重的影响[1] [2]。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT)信号通路是细胞内与增殖、分化和凋亡相关的信号通路,是机体自我保护的重要通路,是治疗哮喘的重要途径[3]。研究发现中医药可以调控包括 PI3K/AKT 在内的众多信号通路干预气道炎症、改善气道重塑、降低气道高反应性[4]。冯晓纯等通过一项临床研究将 35 只 BALB/c 小鼠随机分成空白组、模型组、孟鲁司特组和蝎黄解痉治哮喘低剂量组和高剂量组分别给予相应建模及治疗后发现中药蝎黄治哮喘颗粒可以抑制肺组织 PI3K/AKT 通路从而降低炎症细胞浸润改善哮喘症状[5]。此外,临床观察发现中药、针刺、穴位贴敷等中医治疗对哮喘患者的疗效显著[6]。中医在治疗哮喘方面优势明显,有望成为治疗的另一种优势途径。故本文基于 PI3K/AKT 信号通路对中医治疗哮喘现状稍作论述,以期为临床研究及治疗提供参考。

2. PI3K/AKT 信号通路的概述

2.1. PI3K/AKT 信号通路的构成

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)属脂质激酶家族,临床上将其分为 I 型、II 型、III 型[7],其中临床上常见的 I 型 PI3K 可进一步划分为 IA 和 IB 两种亚型,IA 型由调节亚单位 P85 和催化亚单位 P110 所构成,p85 中的 SH2 结构域与磷酸化的酪氨酸残基相互作用,可使 PI3K 激活,也可直接与 p110 结合而激活 PI3K [8]。

丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)是 PI3K 的主要下游效应分子,AKT 主要有 AKT1、AKT2、AKT3 三种亚型,包含三个结构域:PH 结构域,对 PIP₂、PIP₃ 等磷脂成分有较强的亲和力,可与蛋白激酶 C(PKC)、F-肌动蛋白等蛋白相互作用;催化结构域,是 AKT 的活性中心,包含 Thr308 活性位点;调节结构域,含有 Ser473 活性位点。只有 Thr308、Ser473 这两个位点被磷酸化,AKT 才能完全活化[9]。

2.2. PI3K/AKT 信号通路的激活

如上述所论,P85 亚基的 SH2 结构域与磷酸化酪氨酸残基受体相互作用,改变 PI3K 异源二聚体的构象而被激活;或位于细胞膜上的受体在外界刺激下发生自磷酸化和寡糖聚化,可使 P85 直接与 P110 激活 PI3K [10]。被激活的 PI3K 对磷脂成分具有很强的亲和力,催化磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP₂)的第 3

位羟基,使其转化为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(PIP3),一方面,PI3K 直接与其下游效应体 AKT 相作用,促使 AKT 发生核易位而被激活;另一方面,PI3K 与 PH 结构域的下游信号蛋白 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶(PDK)结合,其中 PDK1、PDK2 分别参与 AKT 的活性位点 Thr308 位点、Ser473 位点的磷酸化过程,使 AKT 完全活化。活化的 AKT 可通过调控雷帕霉素(mTOR)、糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)、核因子 Nrf2、NF- κ B 等参与细胞的增殖、凋亡、自噬等多环节[11]。

3. PI3K/AKT 信号通路与支气管哮喘的关系

3.1. PI3K/AKT 信号通路与 T 淋巴细胞比例失调

T 淋巴细胞是哮喘发作的重要效应细胞,临床常认为哮喘炎症的发生与辅助性 T 细胞(CD4⁺)分泌的 Th1/Th2、Treg/Th17 细胞比例失衡有关。发生哮喘时,外周血中 Th1 分泌的 IFN- γ 、IL-12 等受到抑制, Th2 分泌的 IL-4、IL-10 过度表达, Th1/Th2 比例失衡最终偏向 Th2 而造成炎症反应[12]。此外 CD4⁺T 淋巴细胞分化 Th17 增多,其分泌的 IL-17、IL-6 等过多,外周血中调节性 T 细胞(Treg)分泌的 IL-10、TGF- β 1 减少, Treg/Th17 比例失衡也是导致哮喘的发生的重要原因[13]。研究表明,下调 p-PI3K、p-AKT 的蛋白表达水平,哮喘模型小鼠肺中的 Th1、Treg 表达明显上升, Th2、Th17 蛋白表达水平下调,抑制炎症反应[14]。姜婷婷等通过临床试验发现温肺益气方能通过调控 p-PI3K、p-AKT 的蛋白表达水平来平衡 Th1/Th2 和 Th17/Treg 细胞水平进而改善变应性鼻炎患者的炎症症状[15]。

3.2. PI3K/AKT 信号通路与炎症反应

哮喘是一种反复发作的慢性非特异性炎症疾病,其粒细胞表型以痰中嗜酸性粒细胞(EOS)水平 < 1%~3%,中性粒细胞水平 < 60%为病理特征,以 IgE 增多为免疫特征[16]。过敏原侵入机体后产生 IgE,刺激 EOS、肥大细胞,一方面释放大量的炎性介质,诱发炎症反应[17];另一方面 EOS 与 IgE 结合形成 ECM,激活嗜酸细胞,气道上皮细胞损伤脱落,加重炎症反应[18]。肺组织 PI3K/AKT 通路通过调控下游炎症细胞的数量来控制气道粘液的分泌情况[19]。PI3K/AKT 信号通路可以调控下游的 p-AKT 的表达而被激活,促进 EOS、IgE 等的增殖、分化、活化等生物学过程,诱发炎症反应[20]。下调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的磷酸化,可降低 IgE、IL-4、IL-17 等炎性因子的表达水平,缓解哮喘的炎症反应[21]。

3.3. PI3K/AKT 信号通路与气道重塑

气道重塑指反复发作的炎症反应导致了气道壁发生了不可逆性的改变,主要表现为腺体和平滑肌细胞的增殖、迁移、纤维化、胶原沉积、基底膜的增厚等[22],气道平滑肌细胞(ASMC)的异常增殖和损伤是气道重塑的重要标志。PI3K/AKT 信号通路激活促进 EOS 的活化,一方面促进成纤维细胞的形成和血管生成,另一方面激活基质细胞而促进纤维细胞的扩散,造成 ASMC 的增殖、血管扩张、管腔狭窄,诱发气道重塑的产生[23]。此外,下调 miR-21a 的表达水平,抑制 PI3K/AKT 信号通路的活化,促进 PIEN 表达而抑制 ASMC 的增殖,缓解气道重塑的过程[24]。

3.4. PI3K/AKT 信号通路与氧化应激

氧化应激是指机体内活性氧(ROS)的产生过量,抗氧化防御系统清除这些 ROS 所致能力失衡,造成蛋白质、DNA、脂质等损伤[25]。在外界因素刺激下或自身功能异常造成 ROS 增多,抗氧化功能下降而发生肺泡上皮细胞损伤,促进哮喘的发生与发展。发生氧化应激时,ROS 激活 PI3K/AKT 通路而抑制下游氧化酶 GSK-3 β 的活性,激活 P21^{cip} 后取代 keap1 与 Nrf2 结合,后 Nrf2 发生核易位,调控 ARE 使血红素 oxygenase-1 (HO-1)活化,逆转氧化应激[26]。抑制 PI3K/AKT 信号通路可以上调 Nrf2,促使 HO-1

活化而抑制氧化应激，改善哮喘。

3.5. PI3K/AKT/mTOR 信号通路与细胞自噬

自噬是一种进化保守的应激保护过程，将多余或有潜在危险的成分隔离至自噬小体内，通过溶酶体降解途径将产物还原再吸收，维持机体内环境的稳定。机体可通过多条信号通路激活细胞自噬，最经典的为 PI3K/AKT/mTOR 信号通路。mTOR (雷帕霉素)为 AKT 下游的效应蛋白，分为 mTOR1 和 mTOR2，前者位于 AKT 上游激活 AKT，后者处于 AKT 下游，被活化的 AKT 激活并通过细胞自噬参与细胞生长、凋亡[27]。抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，可以降低 IL-4、IL-5、IgE、EOS 等炎性介质，抑制 ASMC 增殖、迁移和细胞外基质生成，减少 ROS 生成和细胞凋亡，从而维持 Th1/Th2 和 Treg/Th17 平衡，抑制气道炎症反应、气道重塑、氧化应激[28] [29] [30]。

4. 中医临床治疗

4.1. 中药复方

4.1.1. 射干麻黄汤

射干麻黄汤是中医治疗哮喘的经典方剂，温肺化饮、止咳平喘，善治寒饮郁肺之咳喘。研究表明，射干麻黄汤可以通过下调肺组织 EGFR 及 PI3K 相关蛋白及其 mRNA 表达水平，结果显示，经射干麻黄汤治疗后，抑制了 BALF 中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子的表达，降低了肺指数，减少胶原沉积和气道平滑肌增生同时肺组织中 SOD 的水平显著升高，而显著降低了 MDA 的水平，通过 EGFR/PI3K 相关信号通路，抑制炎症反应、氧化应激[31]。

4.1.2. 小青龙汤

小青龙汤出自东汉张仲景《伤寒论》中治疗外寒里饮咳喘的经典名方，临床上对于治疗哮喘发挥着重要的作用。临床发现，小青龙汤证的发生与上调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的表达水平密切相关，而小青龙汤可以通过影响 PI3K 的表达，抑制 Akt 和 mTOR 的磷酸化水平，降低 PI3K、Akt、mTOR mRNA 的相对表达量，影响细胞自噬，从而改善肺部炎性症状和气道重塑[32]。

4.1.3. 芍药甘草汤

芍药甘草汤出自《伤寒论》的经典名方，具有解痉、抗炎等药理作用而应用于肺部疾病。研究发现，经芍药甘草汤治疗后，可以下调哮喘大鼠肺组织中 p-PI3K、p-Akt 的表达水平而调节 T 细胞，促进抗炎细胞 Treg 及其相关因子 IL-2、IL-10，抑制强大的促炎细胞 Th17 及其相关因子 IL-6、IL-17 的表达，减少炎性细胞聚集、浸润，维护 T 淋巴细胞平衡而减轻气道炎症反应[33] [34]。

4.2. 中药单体

4.2.1. 麻黄碱(EPH)

麻黄为上述射干麻黄汤、小青龙汤等多味方剂的君药，具有宣肺平喘、抗炎抗氧化的作用，而 EPH 是麻黄的主要活性成分。研究发现 EPH 可以调控 PI3K 和 AKT 蛋白的磷酸化，通过激活 PI3K/Akt 信号通路可以抑制坏蛋白与其下游执行蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 相结合而发挥抗细胞凋亡的作用，此外 EPH 治疗中还减少了促炎因子 IL-6 和 TNF- α 的释放，增加了抗炎介质 IL-4 和 IL-10 的产生，也明显降低了 MDA 和 NO 的含量，发挥其抗炎，抗氧化应激的作用[35]。

4.2.2. 黄芪甲苷(AS-IV)

黄芪甲苷是传统中草药黄芪的主要生物活性成分，能滋补肺气、止咳平喘，对于虚型哮喘具有良好

的疗效。AS-IV 主要是通过调节自噬体、溶酶体的结合而激活自噬通量, p62 直接与 LC3 结合, 并通过自溶溶体中的自噬激活而降解, 其数量累积提示自噬降解受阻。研究发现 AS-IV 可以下调 p-PI3K、p-Akt 和对自噬具有负向调节的下游靶标 mTOR 的表达, 降低 LC3B-II/I 和 p62 的表达恢复受损的自噬。此外 AS-IV 可以 AS-IV 通过自噬抑制 NF- κ b 易位, 降低了 BALF 中的 IL-6、TNF- α 等炎症因子, 还可以增加了肺组织中的 CAT 和 SOD, 抑制了 MDA 活性并降低了 ROS, 从而抑制炎症反应和氧化应激[36]。

4.2.3. 淫羊藿苷

淫羊藿具有温补肺肾, 纳气平喘的功效, 在临床上常被用于虚症哮喘的治疗[37]。研究表明, 淫羊藿苷可以通过激活 PI3K 途径而激活下游效应器 Akt 的磷酸化, 从而抑制了 P65 在反式激活结构域中的丝氨酸 536 处的磷酸化减弱了 NF- κ b 的转录活性, 抑制了 NF- κ b 介导的炎症反应, 减少了 TNF- α 、iNOS 和 COX-2 等炎症介质的过度表达, 通过 PI3K/AKT/NF- κ b 通路, 减少了炎症细胞的浸润和募集, 从而改善哮喘的炎症反应[38]。

4.2.4. 太子参环肽 B (HB)

HB 是太子参的有效成分, 具有养阴、润肺、生津的功效。临床发现 HB 可以显著地上调了 p-PI3K/PI3K 的表达和下游靶点 p-AKT/AKT 的磷酸化, 从而抑制了原始 264.7 细胞的凋亡, 以剂量依赖性方式减少了 LPS 刺激的原始 264.7 细胞中活性氧(ROS), 一氧化氮(NO)和白介素(IL-1, IL-6)等炎症介质的过度产生[39]。

4.3. 其他

4.3.1. 中成药

平喘颗粒能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 调控细胞自噬, 并调节 Th1/Th2 细胞因子、EOS、中性粒细胞等而抑制炎症反应, 缓解哮喘发作[40]; 平喘宁能调节 PI3K/AKT 信号通路中的 P110、P85、mTOR、PTEN、PIP3 蛋白及 GSK3、ASK1 等基因的表达, 减少炎症细胞浸润、平滑肌增厚、管壁增厚等, 改善哮喘炎症反应、气道重塑等症状[41]。

4.3.2. 针刺

赵桓艺[42]通过针刺大椎、肺腧、足三里观察对哮喘小鼠炎症反应的影响, 发现针刺可以抑制 PI3K/AKT 信号通路, 抑制内质网应激对自噬的激活过程, 调节 Th1/Th2、Treg/Th17 淋巴细胞的平衡, 缓解哮喘炎症反应。Zhang [43]等发现电针发法可以有效地控制哮喘的发作, 缓解气道重塑现象, 其发生机制与电针激活 PI3K/AKT 信号通路, 可调节血管内皮生长因子(VEGF)的增殖、迁移有关。

4.3.3. 穴位贴敷

穴位贴敷是中国传统医学常用外治法之一, 在临床应用广泛。胡骏等人将白芥子、甘遂、延胡索、细辛、生姜等加工后贴敷与肺腧、膏肓、百劳等穴, 观察穴位贴敷(AST)对支气管哮喘的作用, 发现 AST 能抑制 PI3K/AKT 信号通路, 降低 p-Akt 蛋白和 II 型固有免疫细胞(ILC2s)的表达, 增强 PIEN 蛋白的表达而缓解哮喘炎症反应和气道高反应等[44]。

5. 小结

随着哮喘的患病人数不断增加, 对哮喘的治疗问题受到社会的广泛关注, 信号通路越来越成为开发新药的研究对象。本文进一步明确了 PI3K/AKT 信号通路在炎症反应、气道重塑、氧化应激和细胞自噬等哮喘发生机制中发挥的作用, 中医从整体观念, 因人、因时、因地制宜, 辨证施治, 通过中药复方、中药汤剂、中成药、针刺、穴位贴敷等中医治疗手段调节 PI3K/AKT 信号通路, 在治疗哮喘上取得显著疗效。

中医在治疗哮喘方面具有效果佳、价格廉的优点,但对于其能调节 PI3K/AKT 信号通路而治疗哮喘的临床研究有待补充,缺乏充足可靠的实验数据,现有成果和医学文献提供的研究有限。中医调节信号通路也将成为未来治疗哮喘的可靠手段,我们应不断探索传统中医治疗哮喘的新方法,开展现代医学和传统中医相结合的新形式,不断为临床治疗和实验研究创造新思路。

参考文献

- [1] Wang, Y.Q., et al. (2019) Mechanism, Present Situation and Expectation of Biological Targeted Therapy for Bronchial Asthma. *Chinese Journal of Lung Diseases*, **12**, 790-793.
- [2] Liu, T.T., Qi, J.L., Yin, J., et al. (2022) Asthma Mortality among Children and Adolescents in China, 2008-2018. *World Journal of Pediatrics*, **18**, 598-606. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00548-y>
- [3] 许洋洋, 王文丽. 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路在肺部疾病中的作用研究进展[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(6): 1002-1005.
- [4] 于身存, 边安政, 张桂菊. 中医药治疗哮喘发作期实验研究概述[J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(4): 525-532.
- [5] 席建宏, 黄柯婷, 王志旺, 等. PI3K/Akt 信号通路调控哮喘气道黏液高分泌的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(22): 2779-2782.
- [6] 马艺菲, 张建. 支气管哮喘的中西医治疗研究进展[J]. 新疆中医药, 2021, 39(6): 120-124.
- [7] Fruman, D.A. and Rommel, C. (2014) PI3K and Cancer: Lessons, Challenges and Opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, **13**, 140-156. <https://doi.org/10.1038/nrd4204>
- [8] 庞亚蓉, 席建宏, 王志旺, 等. 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路参与哮喘气道炎症反应的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1897-901.
- [9] 钟佳琳, 郑立, 贺花, 等. PI3K/Akt 信号通路相关的生物学调控机制研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(1): 143-147.
- [10] 姜琦琪, 连云峰, 杨慧彤, 等. PI3K/Akt 信号通路在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 44(12): 105-111.
- [11] 唐艺玲, 张培蓓, 叶贤伟. PI3K-Akt-mTOR 通路在慢阻肺发病机制中的研究进展[J]. 中国现代医生, 2021, 59(18): 178-183.
- [12] 宋玮, 李英, 宋琼珠. 哮喘患者 Th1/Th2 细胞因子水平变化及其临床意义[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(7): 974-978.
- [13] 缪鑫霞, 蒋雯, 孔令军, 等. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿 Th17/Treg 细胞失衡及支原体 23S rRNA 基因突变情况[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(8): 1229-1233.
- [14] 孙沁梅. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨复方 511 调节吗啡影响 Th1/Th2/Th17/Treg 平衡的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [15] 姜婷婷, 翟亮, 李京旻, 等. 温肺益气方治疗肺气虚寒型变应性鼻炎的临床疗效及对 Th1/Th2 和 Th17/Treg 平衡影响随机双盲对照研究[J/OL]. 中国中西医结合杂志: 1-6. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?FileName=ZZXJ202309006&DbName=CJFQTEMP>, 2023-09-04.
- [16] Papaioannou, A.I., Fouka, E., et al. (2022) Paucigranulocytic Asthma: Potential Pathogenetic Mechanisms, Clinical Features and Therapeutic Management. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article 850. <https://doi.org/10.3390/jpm12050850>
- [17] 倪慧萍, 胡国成, 顾燕明, 等. 支气管哮喘患儿哮喘严重程度与血清过敏原特异性 IgE 关系的研究(附 73 例分析)[J]. 福建医药杂志, 2007, 29(3): 37-39.
- [18] 刘再玲, 吕晓春, 都丽. FeNO 水平在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠治疗前后的变化及与气道炎症的关系[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(1): 50-52.
- [19] 冯晓纯, 陈琼芳, 洪天一, 等. 蝎黄解痉治哮颗粒对支气管哮喘模型小鼠肺组织 PI3K/AKT 通路的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(8): 717-722.
- [20] 刘红红, 邢宁宁, 师丽敏, 等. 支气管哮喘患者气道炎症与 EOS 的 PI3 K/Akt 信号通路活化程度的关系研究[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(8): 881-885.
- [21] Sang, X.N., Ying, J.L., et al. (2022) Screening of Bioactive Fraction of Radix Paeoniae Alba and Enhancing Anti-Allergic Asthma by Stir-Frying Through Regulating PI3K/AKT Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 863403.

- [22] 李竹英, 陈璐, 李星. 中医药干预 TGF- β 1/Smads 信号通路治疗支气管哮喘的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(20): 2276-2280.
- [23] 邓年根, 汪俊. 痰嗜酸粒细胞在支气管哮喘气道炎症中作用的研究进展[J]. 中国当代医药, 2022, 29(19): 28-31.
- [24] 胡彩莉, 彭彩霞, 胡彩虹. 微小 RNA-26a 高表达调控 PTEN 并促进哮喘大鼠气道平滑肌细胞的增殖[J]. 兰州大学学报(医学版), 2020, 46(3): 43-49.
- [25] Farías, J.G., Molina, V.M., et al. (2017) Antioxidant Therapeutic Strategies for Cardiovascular Conditions Associated with Oxidative Stress. *Nutrients*, **9**, Article 966. <https://doi.org/10.3390/nu9090966>
- [26] 吴丽君, 赵静, 孙卓, 等. 运动氧化应激与 PI3K-Akt 通路研究进展[J]. 体育研究与教育, 2019, 34(2): 1-5, 27.
- [27] 裴彩霞. 黄芪甲苷通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控细胞自噬保护 PM2.5 诱导肺损伤的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [28] Ma, B.W., Athari, S.S., Nasab, E.M. and Zhao, L.M. (2021) PI3K/AKT/mTOR and TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Inhibitors Attenuate Pathological. *Inflammation*, **44**, 1895-1907. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01466-3>
- [29] Cheng, G.D., Liu, X.W., Li, P. and Li, Y. (2021) Down-Regulation of PTTG1 Suppresses PDGF-BB-Induced Proliferation, Migration and Extracellular Matrix Production of Airway Smooth Muscle Cells (ASMCs) by Regulating PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *Molecular & Cellular Toxicology*, **17**, 485-492. <https://doi.org/10.1007/s13273-021-00155-4>
- [30] Wang, S.X., Duan, J., et al. (2022) LncRNA H19 Inhibits ER Stress Induced Apoptosis and Improves Diabetic Cardiomyopathy by Regulating PI3K/AKT/mTOR Axis. *Aging*, **14**, 6809-6828. <https://doi.org/10.18632/aging.204256>
- [31] 谢丽媛, 刘莲, 荆晶, 等. 射干麻黄汤对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织的保护作用及对 EGFR/PI3K 信号通路的调节[J]. 中国医药导报, 2020, 17(21): 12-16, 29, 198.
- [32] 郑爽, 何丽清. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路研究小青龙汤方对小青龙汤证大鼠模型 PI3K、Akt、mTOR mRNA 表达的影响[J]. 山西中医药大学学报, 2021, 22(1): 29-32.
- [33] 汝触会, 何飞, 郑琦, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨芍药甘草汤对哮喘大鼠 Treg 细胞的作用[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(6): 862-865.
- [34] 徐俭朴, 何飞, 杨明华, 等. 芍药甘草汤对哮喘大鼠 Treg/Th17 失衡及其相关细胞因子的干预作用[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(1): 19-23.
- [35] Huang, L.X., Zhao, B., Li, Q.X., et al. (2021) Ephedrine Alleviates Middle Cerebral Artery Occlusion-Induced Neurological Deficits and Hippocampal Neuronal Damage in Rats by Activating PI3K/AKT Signaling Pathway. *Bioengineered*, **12**, 4136-4149. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1953218>
- [36] Pei, C., Wang, F., Huang, D., et al. (2021) Astragaloside IV Protects from PM2.5-Induced Lung Injury by Regulating Autophagy via Inhibition of PI3K/Akt/mTOR Signaling *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 4707-4721. <https://doi.org/10.2147/JIR.S312167>
- [37] 李川, 高扬, 李国勤. 李国勤论治重度哮喘经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(5): 843-846.
- [38] Xu, C.Q., Liu, B.J., Wu, J.F., et al. (2010) Icariin Attenuates LPS-Induced Acute Inflammatory Responses: Involvement of PI3K/Akt and NF- κ B Signaling Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **642**, 146-153. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.05.012>
- [39] Yang, C.J., You, L.T., Yin, X.B., et al. (2018) Heterophyllin B Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Inflammation and Oxidative Stress in RAW 264.7 Macrophages by Suppressing the PI3K/Akt Pathways. *Molecules*, **23**, Article 717.
- [40] 李竹英, 田春燕, 蒋鹏娜, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨哮喘颗粒对气道上皮细胞自噬的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5094-5098.
- [41] 李明明. 平喘宁调节 PI3K-Akt/PKB 信号通路相关蛋白 p110、PTEN、PIP3、GSK3、PDK1 干预哮喘大鼠气道重塑机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [42] 赵桓艺. 基于 PI3K/AKT 探讨针刺调控内质网应激-自噬对哮喘炎症及 T 细胞亚群的影响[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [43] Zhang, L.X., Tian, Y.G., Zhao, P., et al. (2022) Electroacupuncture Attenuates Pulmonary Vascular Remodeling in a Rat Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease via the VEGF/PI3K/Akt Pathway. *Acupuncture in Medicine*, **40**, 389-400. <https://doi.org/10.1177/09645284221078873>
- [44] 胡骏, 翁翎, 张聪, 等. UPLC-Q-TOF-MS 结合网络药理学及实验验证探讨穴位贴敷药物成分及其干预支气管哮喘的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1359-1369.