

中药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗高脂血症的研究进展

谢 菊¹, 李相龙¹, 欧阳玉洁¹, 谢春光^{2,3}, 彭思涵^{2,3*}

1. 成都中医药大学, 四川 成都 610072

2. 成都中医药大学附属医院 内分泌科, 四川 成都 610072

3. 成都中医药大学附属医院 代谢与慢病中医药防治四川省重点实验室, 四川 成都 610072

摘 要: 高脂血症是临床上常见的全身代谢性疾病, 其引起的动脉粥样硬化性病理改变是导致心脑血管事件发生的主要原因之一。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路在糖脂代谢中起着重要作用, 是细胞内重要的能量调节器。中医药通过作用于 PI3K/Akt 信号通路进而影响其下游介导脂质合成、脂肪分解、氧化应激、细胞自噬、炎症反应等, 在治疗高脂血症方面具有极大潜力。总结 PI3K/Akt 通路调控脂质代谢的机制, 并对近些年来中药活性成分、中药提取物及中药复方等干预该信号通路治疗高脂血症的实验研究成果进行综述, 以期高脂血症的中医药治疗、基础研究及药物开发提供理论依据和新思路。

关键词: 中医药; 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路; 高脂血症; 动脉粥样硬化; 糖脂代谢

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2026)07 - 2545 - 13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.026

Progress of traditional Chinese medicine in regulating PI3K/Akt signaling pathway for treatment of hyperlipidemia

XIE Ju¹, LI Xianglong¹, OUYANG Yujie¹, XIE Chunguang^{2,3}, PENG Sihan^{2,3}

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China

2. Department of Endocrinology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

3. TCM Prevention and Treatment of Metabolic and Chronic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: Hyperlipidemia is a common systemic metabolic disorder in clinical practice, and the atherosclerotic pathological changes it induces in arterial walls are one of the primary causes of cardiovascular and cerebrovascular events. The phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway plays a crucial role in glucose and lipid metabolism and serves as an important intracellular energy regulator. Traditional Chinese medicine (TCM) holds great potential in treating hyperlipidemia by acting on the PI3K/Akt signaling pathway to influence its downstream regulation of lipid synthesis, lipolysis, oxidative stress, autophagy, and inflammatory responses. This article therefore elucidates the mechanisms by which the PI3K/Akt pathway regulates lipid metabolism. It reviews recent experimental research findings on the therapeutic effects of TCM monomers, single herbs, and compound formulas targeting this signaling pathway for hyperlipidemia. This review aims to provide theoretical foundations and novel insights for TCM treatment, basic research, and drug development in hyperlipidemia.

Key words: traditional Chinese medicine; phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway; hyperlipidemia; atherosclerosis; glucose and lipid metabolism

高脂血症是以血浆中一种或多种脂质结构失衡为特征表现的代谢紊乱性疾病, 包括总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG) 升高和 (或) 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)

收稿日期: 2026-02-02

基金项目: 四川省博士后创新人才支持项目 (BX202205); 四川省科技计划重点研发项目 (2024YFFK0159); 成都市卫生健康委员会、成都中医药大学委校联合创新基金 (WXLH202403127); 成都中医药大学教学改革项目 (JGYB202323); 四川省科技计划重点研发项目 (2024YFFK0085)

作者简介: 谢 菊, 硕士研究生, 从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床研究。E-mail: 1265185626@qq.com

***通信作者:** 彭思涵, 博士后, 副教授, 从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的基础与临床研究。E-mail: pengsh310@163.com

降低。流行病学研究和临床试验证实, LDL-C、TC 或 TG 升高是动脉粥样硬化性心血管疾病的主要原因^[1-2]。2012 年全国调查研究显示, 我国成年人群中血脂异常患病率高达 40.4%^[3]。2014—2019 年对我国心血管病高危人群进行早期筛查, 发现 ≥ 35 岁成年人群中血脂异常患病率可达 33.8%^[4]。高脂血症作为心血管疾病的独立风险因素, 通过脂质沉积、炎症反应、氧化应激等多机制影响血管内皮功能, 导致动脉血管粥样硬化, 最终引起不良心血管事件及过早死亡^[5-6]。目前临床上用于治疗高脂血症的药物主要包括他汀类、贝特类, 虽调脂效果良好, 但临床使用中存在胃肠道反应、肌肉骨骼疼痛及肝肾损伤等不良事件^[7]。因此, 探索有效低毒且具有多重作用机制的药物改善血脂异常及延缓动脉粥样硬化的发生具有重要的现实意义。

近年来, 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 介导的 PI3K/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路调控细胞增殖、分化、自噬及糖脂代谢等多个生物学过程的作用机制已被充分研究^[8-10]。然而, 该通路在高脂血症中的系统性作用机制尚未被完整阐释。此外已有研究表明, PI3K/Akt 信号通路可调控雷帕霉素复合物 1 (mTORC1)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、核因子- κ B (NF- κ B) 等下游关键因子介导脂质代谢、炎症反应、氧化应激等参与动脉粥样硬化的发生发展过程^[11-12]。因此, 系统总结 PI3K/Akt 信号通路在高脂血症中的作用机制, 挖掘干预该通路多机制防治高脂血症及延缓动脉粥样硬化并发症发生的治疗策略, 或可成为临床治疗高脂血症的有效治疗手段。中医以辨证论治、整体观念为核心, 强调标本兼治, 中药治疗高脂血症不良反应少, 具有多成分、多靶点的作用特点, 在治疗慢性疾病上具有较大优势^[13-14]。整理近些年来国内外相关文献, 总结中药干预 PI3K/Akt 信号通路治疗高脂血症的研究进展, 重点整合中药活性成分、中药提取物及中药复方的多靶点调控证据, 以期高脂血症的中药治疗、基础研究及药物开发提供参考依据。

1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K 隶属于脂质激酶家族, 依据不同的亚基及底物细分为 I~III 类^[15]。I 类 PI3K 是由催化亚基 (p110) 和调节亚基 (p85) 组成的异二聚体, 由受体酪氨酸激酶 (RTKs) 和 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 激活启动下游信号传导^[16-17]。Akt 属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员, 受上游 PI3K 激活参与调控细胞

自噬、糖酵解及脂质代谢^[18-20]。生理条件下, 生长因子、细胞因子刺激并激活 RTKs 及 GPCRs, 通过 p85 募集 PI3Ks 接近细胞膜, 同时 p110 催化亚基催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (PIP2) 转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP3)^[21]。磷酸酶张力蛋白同系物 (PTEN) 可将 PIP3 去磷酸化转化回 PIP2^[22]。PIP3 与 Akt 的 PH 结构域及磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK1) 结合后, 介导 PDK1 激活 Akt 催化结构域 Thr308 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 中 Akt 结构域 Ser473 磷酸化, 促使 Akt 完全活化^[23-24]。激活的 Akt 通过磷酸化多个下游目标分子, 如叉头框转录因子 O (FOXO)、mTORC1、Nrf2、NF- κ B 等参与机体生理病理过程^[25]。

2 PI3K/Akt 信号通路与高脂血症的联系

2.1 PI3K/Akt 信号通路参与调控脂质合成

血液中 TG 的来源途径之一是肝脏生成的脂肪酸与甘油酯化形成 TG, 并进一步与载脂蛋白 B 等脂蛋白结合成为极低密度脂蛋白分泌入血^[26-27]。胆固醇调节元件结合蛋白-1 (SREBP-1) 位于内质网, 为参与 TG 合成基因的重要转录因子, 其亚型 SREBP-1c 通过调节下游多种参与脂肪酸和甘油三酯合成酶的靶基因, 如乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC)、脂肪酸合成酶 (FAS) 等的转录和翻译, 增加脂肪酸合成^[28-29]。mTOR 为非典型的丝氨酸/苏氨酸激酶, 与其他蛋白质结合形成的蛋白复合物 mTORC1 对脂质的合成代谢具有重要作用^[30]。PI3K/Akt 信号通路通过调控 mTOR 因子, 使形成的 mTORC1 激活下游介导因子 SREBP-1, 从而促进内质网应激和脂肪生成^[31-32]。FOXO 是 PI3K/Akt 的下游因子, 可抑制机体糖原分解和糖异生。当 PI3K/Akt 信号通路异常时, FOXO1 表达降低, 葡萄糖氧化分解生成乙酰 CoA 增多, 其含量升高可使脂肪酸合成增加, 脂肪酸与甘油酯化形成的 TG 随之升高^[33]。由此可见, PI3K/Akt 信号通路的异常激活可通过增加脂质合成原料及驱动脂肪酸合成 2 条途径共同导致肝脏脂肪酸与 TG 合成过剩, 进而组装入血引发和维持高三酰甘油血症。

2.2 PI3K/Akt 信号通路参与调控脂肪分解

脂肪分解模式包括经典途径与溶酶体介导的途径。在脂肪分解的经典途径中, 脂肪甘油三酯脂肪酶 (ATGL) 主要负责脂肪细胞中三酰甘油水解酶活性, 其表达受胰岛素/IGF-1/PI3K/Akt 通路调节, 其中 FOXO1 发挥重要作用^[34-35]。胰岛素/IGF-1 与

其受体结合可触发 PI3K/Akt 的激活, PI3K/Akt 通路激活使 FOXO1 在 3 个位点发生磷酸化从而滞留于细胞质, 阻断其对 ATGL 启动子的结合能力, 进而抑制 ATGL 表达减少脂解^[36-37]。对于存在胰岛素抵抗的患者, 胰岛素与受体结合后受体底物发生异常磷酸化, 从而与 PI3K 结合障碍, 致使未充分磷酸化的 FOXO1 持续入核激活转录增强 ATGL 表达引起脂解过度, 加剧血糖和血脂代谢异常^[38]。以上表明, 在高脂血症相关的胰岛素抵抗状态下, PI3K/Akt 信号转导受阻引起脂肪分解过度, 过量游离脂肪酸释放入血, 加剧胰岛素抵抗与全身代谢紊乱, 促进高脂血症的发生与发展。

2.3 PI3K/Akt 信号通路调控氧化应激

氧化应激是高脂血症形成的重要因素。在一些病理状态下, 机体体内氧化作用过强而抗氧化防御系统难以抵抗, 致使氧化与抗氧化失衡, 大量活性氧 (ROS) 物质蓄积, 影响机体正常的脂质代谢从而导致高脂血症等代谢疾病的发生^[39]。同时, 长期的高血脂状态又会增强机体的氧化应激, ROS 水平持续升高, 使机体抗氧化酶活性降低, 促进 LDL-C 氧化, 致使血管内皮脂质过量沉积, 增加冠心病风险^[40]。Nrf2 是一个平衡氧化和抗氧化应激的关键转录调节蛋白, 位于 Akt 通路下游, 能有效预防肝组织氧化应激^[41]。已有研究证实, 通过激活 PI3K/Akt 信号通路可调节 Nrf2 通道, 进一步影响抗氧化酶水平, 发挥治疗高脂血症的作用^[42-43]。综上, 氧化应激与高脂血症之间存在互为因果的恶性循环, 通过激活 PI3K/Akt/Nrf2 轴增强机体抗氧化防御能力, 或可成为改善高脂血症及其血管并发症的重要策略。

2.4 PI3K/Akt 信号通路调控炎症反应

高脂血症形成的重要途径包括炎症反应。炎症贯穿于高脂血症的整个过程, 脂质过量沉积诱导炎症反应的发生, 炎症因子又会促发血脂升高^[44]。有研究表明, 在高脂血症患者血清中相关炎症因子如超敏 C 反应蛋白 (hsCRP)、白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平与 TC、TG、LDL-C 呈正相关^[45]。NF- κ B 是 PI3K/Akt 信号通路下游介导炎症反应的重要转录因子, 在调节促炎细胞因子和趋化因子中起着关键作用, 当 PI3K/Akt 通路功能失衡时可介导 NF- κ B 促进炎症因子的过度表达, 进而导致机体产生炎症反应^[46-47]。动物实验发现^[48], 雌二醇可通过雌激素受体 β 介导的 PI3K/Akt 信号通路的激活, 减少抑制蛋白磷酸化, 进而抑制 NF-

κ B 活性有效缓解绝经后模型小鼠血脂异常, 证明 PI3K/Akt 信号通路可通过介导下游炎症反应发挥降脂疗效。由此可知, 炎症反应与高脂血症可相互作用加剧脂代谢紊乱, 通过激活 PI3K/Akt/NF- κ B 通路可减轻炎症反应, 从而改善血脂异常。

2.5 PI3K/Akt 信号通路调节细胞自噬

细胞自噬是细胞利用自身溶酶体的独特结构和功能, 将受损或衰老的细胞器、异常的蛋白质和其他大分子物质运送至溶酶体进行降解, 促进细胞新陈代谢和维持内部环境的稳定^[49]。脂噬为一种特殊形式的细胞自噬, 是将由单层磷脂膜包裹 TG、TC、磷脂分子以及各种特定蛋白形成的脂滴经选择性自噬转运至溶酶体, 在溶酶体内被酸性水解酶降解的过程^[50]。Rab 活性蛋白与脂滴的磷脂单层关系紧密, 在 mTOR 信号被抑制时, 可激活自噬体膜上的 Rab10, 由 Rab10 介导对脂滴的特异性选择, 促进脂肪吞噬^[51]。研究表明^[52], 五味子丙素可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 调控自噬相关因子 Unc-51 样激酶 1 (ULK1)、自噬相关蛋白 Bcl-2 同源结构域蛋白 1 (Beclin1) 表达, 上调自噬活性, 促进细胞内脂滴降解。综上, PI3K/Akt/mTOR 通路作为影响自噬的经典通路, 其抑制可激活细胞自噬, 减少细胞内脂质蓄积, 从而发挥治疗高脂血症的作用。PI3K/Akt 通路的具体作用机制见图 1。

由此可见, PI3K/Akt 信号通路作为胰岛素下游一条重要的信号转导通路, 可通过调控 FOXO、mTORC1、Nrf2、NF- κ B 等下游关键因子活性, 进而调节脂质合成与分解、炎症反应、氧化应激及细胞自噬等多个途径参与高脂血症的发生与发展过程。因此, 调控 PI3K/Akt 信号通路可能成为治疗高脂血症的潜在靶点, 可为高脂血症的治疗提供新的契机。

3 中药调控 PI3K/Akt 信号通路改善高脂血症

中医古籍中无“高脂血症”“血脂异常”对应病名的记载, 现代医学的血脂与古籍中“膏”“脂”论述相似, 根据疾病的临床表现不同, 可将其归属于中医学“肥胖”“膏浊”“血浊”“血瘀”等范畴。《灵枢·五癪津液别》中明确记载: “五谷之津液和合而为膏者, 内渗于骨空, 补益脑髓, 而下流于阴股”, 张志聪云: “中焦之气, 蒸津液化其精微, 溢于外则皮肉膏肥, 余于内则膏育丰满”。以上对血脂的来源、生理功能、病理表现做了明确的阐释, 其中脾的运化功能在血脂的生成、转化、分布中起着重要作用。现代医家多从痰浊、瘀血、湿浊等方面对高

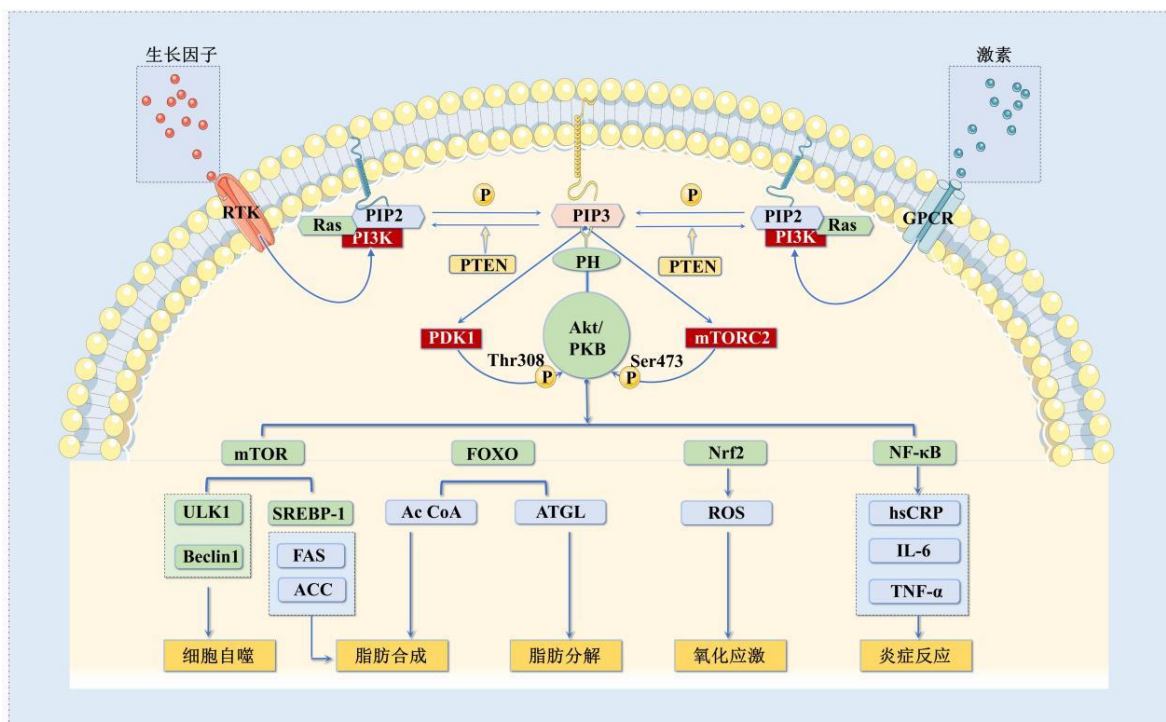


图 1 PI3K/Akt 信号通路作用机制

Fig. 1 Mechanism of PI3K/Akt signaling pathway

脂血症进行论治。认为先天不足、饮食不节、劳逸失常、年老体虚等导致脾气亏虚，精微运化及布散失权，而致水谷、津液的运化及血液运行不利，酿生痰湿瘀浊而发病，多运用健脾化湿、活血化瘀、化痰去浊治疗血脂异常的患者^[53-54]。

现代研究发现，一些中药成分、提取物及中药复方如泽泻汤、化痰祛瘀方治疗高脂血症效果确切，且部分中药可通过调节 PI3K/Akt 信号转导发挥调脂作用。因此，对中药活性成分、单味中药、复方的调血脂药理作用及分子机制的系统总结及深入探讨有助于治疗高脂血症的中药开发与利用。

3.1 中药活性成分

基于动物及细胞模型实验发现，丹参酮 II_A、葛根素、柴胡皂苷 A 等中药活性成分多靶点调控 PI3K/Akt 及其下游 mTOR、Nrf2 等信号通路，在增强细胞自噬、减少脂质合成、降低氧化损伤及抑制脂肪蓄积等方面发挥重要作用，从而有效改善血脂水平及延缓病理进程。

丹参酮 II_A 是来源于丹参的一种二萜醌类化合物，具有抗炎、抗氧化、抗凋亡的作用。丹参酮 II_A 可下调高脂血症大鼠肝脏 p-Akt、p-mTOR 蛋白质水平，上调 Beclin1 基因及蛋白质表达量，通过抑制

PI3K/Akt/mTOR 信号通路及增强自噬相关蛋白 Beclin1 表达提高肝脏自噬水平，减少肝脏脂质沉积，从而发挥治疗高脂血症的作用^[55]。葛根素是从豆科植物野葛或甘葛藤的干燥根中提取出的一种异黄酮苷化合物，具有抑制肝脏脂肪生成，增强肝脏抗氧化能力及减少脂质沉积的作用^[56]。侯迥等^[57]研究发现，葛根素低、中、高剂量（50、100、200 mg·kg⁻¹）可降低高脂血症模型小鼠血清 TC、LDL-C 水平，升高 HDL-C 水平，且调节血脂的作用呈剂量相关性。进一步行机制探索发现，葛根素通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，激活脂代谢基因，降低 SREBP-1c、FAS 的表达，减少脂质合成。

柴胡皂苷 A 是柴胡的主要成分之一，也是监测柴胡药材质量的指标之一。现代药理学研究表明，柴胡皂苷 A 可影响细胞对脂类分子的吸收与代谢^[58]。程玉鹏等^[59]研究发现，柴胡皂苷 A 可上调 HepG2 细胞中磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、生长因子受体结合蛋白 2 (GRB2)、表皮生长因子受体 (EGFR)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 基因表达量，下调细胞因子信号转导抑制因子 1 (SOCS1) 表达量，通过激活 PI3K/Akt 及 Janus 激酶 / 信号转导及转录激活蛋白

(JAK/STAT)信号通路抑制 HepG2 细胞的脂质合成与炎症反应,从而发挥治疗高脂血症的作用。野黄芩苷是从黄芩、灯盏花和半枝莲等中药中提取的活性类黄酮成分,Fan 等^[60]研究发现,野黄芩苷可上调高脂血症大鼠肝脏中 p-Akt 基因表达,通过激活 Nrf2 调节核转位,释放其下游系列底物如醌氧化还原酶 1 (NQO1)和血红素加氧酶-1 (HO-1)调节细胞的抗氧化作用,从而改善高脂血症。人参皂苷是一种从人参中提取的达玛烷型甾体苷类成分,已有研究表明人参皂苷具有抗炎、抗肿瘤、心血管保护等多种药理活性。有学者将其用于棕榈酸诱导的 HepG2 脂肪肝细胞模型,发现其可通过激活 PI3K/Akt 信号通路降低诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧化酶-2 (COX-2)、IL-18 蛋白表达量,减轻炎症反应,从而抑制细胞内脂质聚集,调节脂

质表达^[61]。黑参属于人参的深加工产品,据网络药理学分析结果显示,黑参水提物可通过人参皂苷 Rk₁、Rk₃、Rh₃、和 Rh₄ 等化学成分,作用于 AKT1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG) 等关键靶点,调节 PI3K/Akt 信号通路发挥调血脂作用^[62]。

五味子丙素是提取自五味子的一种木脂素类小分子化合物,具有多种生物学效应,可促进自噬、减轻炎症及降低氧化应激^[63]。五味子丙素^[52]可显著降低高脂血症小鼠血清 PI3K、Akt、mTOR 磷酸化水平,抑制 PI3K-Akt/mTOR 通路,升高自噬相关因子 Beclin1 表达,减少 P62 表达,促进细胞自噬,减少细胞内脂质蓄积。

目前研究发现通过调控 PI3K/Akt 信号通路改善高脂血症的主要中药成分及其作用机制见表 1。

表 1 基于 PI3K/Akt 通路改善高脂血症的中药活性成分

Table 1 Traditional Chinese medicine active ingredients for improving hyperlipidemia via the PI3K/Akt pathway				
中药成分	实验对象及模型	剂量	调控 PI3K/Akt 通路	作用机制
丹参酮 II _A ^[55]	SD 大鼠高脂血症模型	10 mg·kg ⁻¹	PI3K/Akt/mTOR↓	细胞自噬↑
葛根素 ^[57]	C57BL/6J 小鼠高脂血症模型	5、100、200 mg·kg ⁻¹	PI3K/Akt/mTOR↓	脂质合成↓
柴胡皂苷 A ^[59]	HepG2 脂肪变性模型	10 μ g·mL ⁻¹	PI3K/Akt↑	炎症反应↓
野黄芩苷 ^[60]	SD 大鼠高脂血症模型	50、100、300 mg·kg ⁻¹	PI3K/Akt/Nrf2↑	氧化应激↓
人参皂苷 ^[61]	HepG2 脂肪变性模型	2.5、5.0、10.0 μ mol·L ⁻¹	PI3K/Akt↑	炎症反应↓
五味子丙素 ^[52]	C57BL/6J 小鼠高脂血症模型	2.5、5.0、20.0 mg·kg ⁻¹	PI3K/Akt/mTOR↓	细胞自噬↑

↑-上调/促进; ↓-下调/抑制。
↑-upregulation/promotion; ↓-downregulation/inhibition.

3.2 单味中药及配伍中药提取物

随着生物信息学、分子对接技术、网络药理学等现代技术的成熟,联合体内外实验,证实诸多中药提取物可通过多靶点调控血管内皮生长因子 A (VEGFA)、激酶插入区受体 (KDR)、雌激素受体 1 (ESR1) 及 PI3K/Akt 信号通路下游内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)、血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (LOX1) 等分子表达水平,从而发挥抗炎、抗动脉粥样硬化、抑制细胞凋亡的作用,对改善脂质代谢紊乱及预防动脉粥样硬化性心血管疾病等并发症至关重要。

3.2.1 单味中药提取物 黄芪甘,微温,始载于《神农本草经》,具有生津养血、行滞通痹的作用。王玲等^[64]报道黄芪提取物可通过抑制高脂血症小鼠 PI3K/Akt 信号通路,降低 Akt1 蛋白水平,减少脂质合成,改善肝脏组织中的脂肪沉积;同时黄芪提取物可上调 ESR1 与 VEGFA 蛋白表达水平,降低

白色脂肪组织中游离脂肪酸含量,进而改善血脂水平。虎杖味微苦,性寒,以干燥根和茎入药,具有清热解毒、活血化瘀的功效。虎杖提取物具有抗炎、调血脂、抗氧化等多种药理作用。Ding 等^[65]发现虎杖提取物可促进 HepG2 细胞 Akt 磷酸化,诱导 FOXO3 逐渐转移至细胞质中。联合生物信息学及网络药理学等分析,结果表明虎杖提取物通过激活 PI3K/Akt 信号通路及其下游 FOXO3/雌激素受体 α (ER α) 因子,抑制 TNF- α 和 IL-6 等炎症细胞因子的产生,从而发挥治疗高脂血症的作用。石榴花是石榴的干燥花瓣,其提取物具有抗炎、抗血脂、抗氧化等作用。有研究表明,石榴花提取物可通过下调 HepG2 细胞中 PI3K、Akt 蛋白和 mRNA 表达水平,上调蛋白酪氨酸激酶 2 (JAK2)、STAT3 蛋白和 mRNA 水平,抑制 PI3K/Akt 信号通路和促进 JAK2/STAT3 途径减少脂质合成,从而改善细胞脂质沉积^[66]。Li 等^[67]研究发现,石榴花提取物可通过

抑制凋亡因子 Bax、Caspase-3 的 mRNA 和蛋白表达, 增加凋亡抑制因子 Bcl-2 的 mRNA 和蛋白表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路并降低过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 蛋白表达达到抑制前脂肪细胞分化、凋亡的作用。绞股蓝味苦, 性寒, 为葫芦科绞股蓝属植物绞股蓝的全草, 现代药理学表明绞股蓝具有调血脂、降血糖、保肝的作用。Shen 等^[68]利用绞股蓝提取物干预 HepG2 细胞模型, 发现绞股蓝提取物可下调 LOX1 蛋白的表达, 通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进 eNOS 蛋白的表达, 抑制炎症反应, 进而发挥治疗高脂血症的作用。雪菊是一种具有芳香性的小型菊科植物, 以干燥头状花序入药, 具有清热解毒、活血化瘀的功效。Zhang 等^[69]研究发现, 雪菊水提取物中主要成分马里昔可显著降低 HepG2 细胞模型中 PI3K、Akt 和 mTOR 磷酸化水平, 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的表达促进脂质吞噬, 达到治疗高脂血症的目的。三七味甘、微苦, 性温, 具有化瘀止血、消肿定痛的功效, 常以粉剂入药, 多项研究表明三七可有效改善高脂血症大鼠血脂水平。杜晓燕^[70]利用精制三七粉联合血脂康胶囊治疗高脂血症患者 30 例, 发现精制三七粉可

通过下调 VEGF/KDR 基因表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路活性发挥降血脂作用。

3.2.2 配伍中药提取物 丹参为唇形科植物的干燥根茎, 性微寒, 味苦, 具祛瘀止痛、凉血消痈、除烦安神之功效。李梦华等^[71]发现, 黄芪、丹参配伍提取物可提高高脂血症模型大鼠肝组织中肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 蛋白、PI3K 及磷酸化 PI3 水平, 且呈剂量相关性, 表明黄芪、丹参配伍提取物可能通过 TNF- α -TNFR 通路激活 PI3K/Akt 途径抑制炎症反应, 调节下游 TG、TC 代谢。沙棘为药食两用植物, 可健脾消食、活血化痰。蒲公英为菊科多年生草本植物, 有清热解毒、清利湿热之效, 其活性成分具有良好的抗氧化活性与抑菌效果。Yang 等^[72]采用网络药理学以及体内外实验相结合的研究方法, 发现黄芪、沙棘、蒲公英 3 者提取物 (按 3 : 1 : 2 比例混合) 可有效下调 p-Akt/Akt 和 p-PI3K/PI3K 蛋白表达水平, 上调 p-AMPK/AMPK 和沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1) 蛋白表达水平, 增强机体的抗氧化能力, 进而改善血脂异常。

目前研究发现通过调控 PI3K/Akt 信号通路改善高脂血症的主要中药提取物及其作用机制见表 2。

表 2 基于 PI3K/Akt 通路改善高脂血症的中药提取物

Table 2 Extracts of traditional Chinese medicine for improving hyperlipidemia via PI3K/Akt pathway

中药	实验对象及模型	剂量	调控 PI3K/Akt 信号通路	作用机制
黄芪 ^[64]	C57BL/6J 小鼠高脂血症模型	100 mg·kg ⁻¹	PI3K/Akt↓	脂质合成↓
虎杖 ^[65]	HepG2 脂肪变性模型	5、10、20 μ g·mL ⁻¹	PI3K/Akt/FOXO3↑	炎症反应↓
石榴花 ^[66-67]	HepG2 脂肪变性模型	0、25、50、100、200、400 mg·L ⁻¹	PI3K/Akt↓	脂质合成↓
	前脂肪细胞	20、40、60 μ g·mL ⁻¹	PI3K/Akt↓	脂质合成↓
绞股蓝 ^[68]	HepG2 脂肪变性模型	100、200、400 μ g·L ⁻¹	PI3K/Akt↑	炎症反应↓
雪菊 ^[69]	HepG2 脂肪变性模型	40、80、160、320、640 μ g·mL ⁻¹	PI3K/Akt/mTOR↓	细胞自噬↑
三七 ^[70]	高脂血症患者	三七粉剂胶囊 6 g, 每天 2 次	VEGF/KDR/PI3K/Akt↓	炎症反应↓
黄芪、丹参 ^[71]	Wistar 大鼠高脂血症模型	2.5、5.0、10.0 g·kg ⁻¹	TNF- α -TNFR/PI3K/Akt↑	炎症反应↓
黄芪、沙棘、蒲公英 ^[72]	HepG2 脂肪变性模型	165、55、110 (3 : 1 : 2) mg·kg ⁻¹	PI3K/Akt↓	氧化应激↓

↑ -上调/促进; ↓ -下调/抑制。

↑ -upregulation/promotion; ↓ -downregulation/inhibition.

3.3 中药复方

中药复方针对具体病因病机辨证施治, 具有多成分、多靶点、多途径的独特优势。治疗高脂血症的中药复方以健脾利湿、活血化瘀、化痰祛浊类为主, 其机制主要通过调控 PI3K/Akt 及下游 mTOR、FOXO1、Beclin1 等多条相关通路, 调节 ATGL、SREBP-1c、自噬微管相关蛋白轻链 3B (LC3B)、血

清水通道蛋白 (AQP9)、血清载脂蛋白 B (ApoB)、甲氧基色氨酸 (MTP) 等分子水平, 参与脂肪合成、存储、分解、转运及细胞自噬等关键环节发挥调脂作用。

3.3.1 补阳还五汤 补阳还五汤出自王清任的《医林改错》, 方中重用生黄芪为君, 意在气旺血行, 瘀去络通, 臣以当归尾活血养血, 祛瘀而不伤血, 佐

以赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花活血祛瘀，全方具有补气活血通络的功效。卞敬琦等^[73]利用补阳还五汤治疗高脂饲料诱导的高脂血症大鼠，结果提示血清黏着斑激酶（FAK）、磷脂酰肌醇 4-磷酸 5-激酶、PI3Kp110 β 、p-AKT1/2/3（Thr308）蛋白表达量明显下降，表明补阳还五汤可通过抑制 FAK-PI3K/Akt 信号通路抑制脂质形成，从而治疗高脂血症。薛嘉宝^[74]研究发现，补阳还五汤可直接改善糖脂毒引起的细胞氧化损伤，同时激活 PI3K/Akt 信号通路调控线粒体凋亡相关蛋白和炎症相关蛋白的表达，抑制细胞凋亡和炎症反应，保护肝脏。

3.3.2 化痰祛痰方 化痰祛痰方由绞股蓝、黄芪、茯苓、丹参、党参、川芎、石菖蒲、法半夏、郁金等 9 味中药组成，具有健脾益气、化痰祛痰的功效。化痰祛痰方能有效下调高脂血症模型大鼠肝脏 PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达水平，增强肝脏自噬蛋白 LC3A/B 的表达，促进细胞自噬，从而发挥抗高脂血症的作用^[75]。体外验证表明，化痰祛痰方可使 HepG2 细胞内脂滴形成减少，且抑制 p-Akt、p-mTOR、SREBP-1c 蛋白表达，显著升高 LC3B 蛋白的表达，证明化痰祛痰方可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，上调细胞自噬水平来改善高脂血症^[76]。

3.3.3 泽泻汤 泽泻汤源自《金匮要略》，其记载：“心下有支饮，其人苦冒眩，泽泻汤主之”。该方重用泽泻利水渗湿而化饮，白术健脾燥湿，培土制水，全方共奏利水除饮、健运脾胃之功。现代研究表明，泽泻汤具有调节血脂、抗动脉粥样硬化等多重药理学作用^[77]。王群等^[78]发现泽泻汤可通过 PI3K/Akt/FoxO1/AQP9 途径改善肝脏内水和甘油的转运，促进脂质代谢，发挥调脂作用。汤甜甜等^[79]研究发现，泽泻汤通过调节 PI3K/Akt 信号通路上调高脂血症大鼠肝脏自噬相关蛋白（Beclin1、ATG3、ATG5、ATG12）的表达，下调 p62 蛋白的表达，促进自噬体的形成，激活细胞自噬，从而发挥抗高脂血症的作用；同时降低炎症因子表达，增加抗氧化应激关键蛋白 NRF2、HO-1 的表达水平，具有抗炎、抗氧化的作用。鞠爱霞等^[80]采用网络药理学和动物实验相结合的方式，发现泽泻汤能通过抑制 miRNA-21/PI3K/Akt 信号通路，下调 PI3K α 、p110 β 、p-Akt（Ser473）水平，减少 SREBP-1c 蛋白的表达，从而抑制脂质合成。

3.3.4 小陷胸汤 小陷胸汤为东汉张仲景创制治

疗小结胸病痰热互结证的经典方剂，由瓜蒌、半夏、黄连 3 味药材组成。有研究发现，小陷胸汤低、中、高剂量（3.139、6.279、12.558 g·kg⁻¹）可使高脂血症小鼠肝脏中 PI3K、Akt 及 mTOR 的 mRNA 水平显著下降，其中高剂量组尤为明显，表明该方可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，抑制脂质合成，从而改善高脂血症小鼠血脂水平^[81]。

3.3.5 健脾祛痰方 健脾祛痰方是经典名方四君子汤加化痰祛痰药物化裁而成，由党参、炙黄芪、白术、茯苓、清半夏、瓜蒌、丹参、炙甘草等中药共奏益气健脾、运化水湿之功效。健脾祛痰方可降低高脂血症大鼠血清 NO、TGF- β 和单核细胞趋化蛋白-1 水平，上调血清内皮素 1、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 蛋白表达，表明健脾祛痰方可能通过影响 TGF- β /PI3K/Akt 信号通路，改善内皮损伤及降低炎症反应，从而发挥抗高脂血症的作用^[82]。

3.3.6 布芍调脂胶囊 布芍调脂胶囊由布渣叶、赤芍、穿心莲、莪术 4 味药材组成。Tang 等^[83]使用布芍调脂胶囊治疗高脂血症模型小鼠，发现小鼠血清中 TC、TG、LDL-C、AST 和 ALT 水平明显降低，PIK3CA、Akt、血清前列腺素内过氧化物合酶 2 和 TNF 的 mRNA 水平显著下调，证明布芍调脂胶囊可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路，减少巨噬细胞脂质摄取，改善脂质异常和肝损伤。

3.3.7 苓桂术甘汤 苓桂术甘汤出自《金匮要略》：“心下有痰饮，胸胁支满，目眩，苓桂术甘汤主之”。该方为治疗中阳不足之痰饮病的代表方，由茯苓、桂枝、白术、炙甘草组成，具有温阳化饮、健脾利湿的功效。有学者研究发现^[84]，苓桂术甘汤可升高高脂血症小鼠血清 PI3K、ATGL mRNA 表达水平，下调脂肪酸合成相关基因 FASN 与 SREBP1 mRNA 水平，表明苓桂术甘汤可能通过调节 PI3K/Akt 信号通路促进肝脏 TG 分解，抑制脂肪酸合成，从而改善血脂异常和抑制代谢相关脂肪性肝病的发生发展。

3.3.8 藏药三果汤 藏药三果汤源自《四部医典》，具有息热明目、活血散瘀的作用。卡毛加等^[85]建立高脂血症小鼠模型并监测给药后小鼠 PI3K/Akt 通路相关蛋白的表达，发现藏药三果汤能降低肝组织中 PI3K、Akt 磷酸化蛋白表达水平，从而降低小鼠血脂水平，发挥抗高脂血症的作用。

目前研究发现通过调控 PI3K/Akt 信号通路改善高脂血症的主要中药复方及其作用机制见表 3。

表 3 基于 PI3K/Akt 通路改善高脂血症的中药复方

Table 3 Traditional Chinese medicine formulas for improving hyperlipidemia via PI3K/Akt pathway

中药复方	组成	实验对象及模型	剂量	PI3K/Akt 信号通路	作用机制
补阳还五汤 ^[73-74]	黄芪、当归尾等	SD 大鼠高脂血症模型	14.0、3.5 g·kg ⁻¹	FAK/PI3K/Akt↓	脂质合成↓
		C57BL/6J 小鼠高脂血症模型	3.7、7.4 g·kg ⁻¹	PI3K/Akt↑	炎症反应↓
化痰祛痰方 ^[75-76]	绞股蓝、黄芪等	SD 大鼠高脂血症模型	0.45、0.90、1.80 g·mL ⁻¹	PI3K/Akt↓	细胞自噬↑
		HepG2 脂肪变性模型	10 mL·kg ⁻¹	PI3K/Akt↓	细胞自噬↑
泽泻汤 ^[78-80]	泽泻、白术	SD 大鼠高脂血症模型	0.945、1.890、3.780 g·kg ⁻¹	PI3K/Akt/FOXO1↑	脂质代谢↑
		SD 大鼠高脂血症模型	1、25 g·kg ⁻¹	PI3K/Akt↓	细胞自噬↑
		KM 小鼠高脂血症模型	3.0、6.0、12.0 g·kg ⁻¹	PI3K/Akt↓	脂质合成↓
小陷胸汤 ^[81]	瓜蒌、半夏、黄连	ApoE ^{-/-} 小鼠高脂血症模型	3.139、6.279、12.558 g·kg ⁻¹	PI3K/Akt↓	脂质合成↓
健脾祛痰方 ^[82]	党参、炙黄芪等	SD 大鼠高脂血症模型	4.45、8.90、17.80 g·kg ⁻¹	PI3K/Akt↑	炎症反应↓
布芍调脂胶囊 ^[83]	布渣叶、赤芍等	C57BL/6 小鼠高脂血症模型	4.16 g·kg ⁻¹	PI3K/Akt↓	细胞自噬↑
苓桂术甘汤 ^[84]	茯苓、桂枝等	C57BL/6J 小鼠高脂血症模型	—	PI3K/Akt↑	脂质分解↑，合成↓
藏药三果汤 ^[85]	诃子、余甘子、毛诃子	ApoE ^{-/-} 小鼠高脂血症模型	—	PI3K/Akt↓	脂质合成↓

↑ -上调/促进； ↓ -下调/抑制。

↑ -upregulation/promotion； ↓ -downregulation/inhibition.

4 结语

高脂血症为常见的代谢紊乱性疾病，发病率居高不下。临床合并多种代谢性疾病时对血脂控制更为严格，化学药虽降脂作用确切，但面临个体化差异、疗效有限、联合用药增加不良反应等多重局限。相较之下，中医药在高脂血症的综合治疗方面优势日益凸显。PI3K/Akt 信号通路作为调控细胞能量代谢、自噬及免疫应答的核心通路，在高脂血症病理生理过程中发挥重要作用^[86]。基于现有文献整理，中医药主要通过调控 PI3K/Akt 下游互作紧密的 FOXO、mTORC1、Nrf2、NF-κB 等相关通路，从干预脂质合成与分解、炎症反应、氧化应激及细胞自噬等多个维度治疗高脂血症。其中，抑制脂质合成、减轻炎症反应及增强细胞自噬的研究较丰富，提示可能为中药干预 PI3K/Akt 信号通路改善脂代谢的关键机制，今后有待进一步研究。此外，部分中药单体、中药提取物可作用于 PI3K/Akt、JAK/STAT、AMPK/SIRT1 等多个信号通路，通过抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等多靶点途径发挥作用；中药复方遵循则“健脾利湿”“化痰祛浊”等治法，通过调控 PI3K/Akt 下游多条相关通路实现整体干预，在降血脂的同时改善内皮损伤，延缓动脉粥样硬化的发生。

然而对该领域进行研究总结后，发现目前依旧

存在诸多的不足与挑战：（1）PI3K/Akt 信号通路是细胞内重要的能量通路，在高脂血症等代谢性疾病中常与其他信号网络交叉影响。而现有研究多聚焦于 PI3K/Akt 通路的线性调控机制，对 PI3K/Akt 与 AMPK、JAK 等重要通路间的动态交互网络解析不足；（2）当前干预 PI3K/Akt 信号通路治疗高脂血症主要依赖于动物及体内外细胞模型，虽已有临床试验表明三七等药物具有降脂作用，但缺乏大规模、多样化的临床研究探索其有效性，现有证据难以准确评估中药干预 PI3K/Akt 信号通路治疗高脂血症的临床效果，导致基础研究向临床成果转化缺失；（3）中医针对不同临床表现的高脂血症进行辨证施治，高脂血症在现代医学中分为高胆固醇血症、高三酰甘油血症、混合性高脂血症、低高密度脂蛋白血症，目前仍缺乏中医药干预 PI3K/Akt 信号通路对不同类型的高脂血症的针对性研究；（4）中药提取物及复方成分复杂，且药物在体内的代谢机制尚不明确，中药的代谢产物及衍生物对 PI3K/Akt 及其下游分子是否存在交互或协同作用还需进一步探索。

目前越来越多学者开展中药治疗高脂血症的基础研究，逐步从分子机制层面揭示中药调脂作用，对中药调脂的物质基础及药理机制进行不断探索。因此，将来可进一步对不同类型的高脂血症进

行辨证分型研究,同时结合网络药理学、生物信息学、多组学联合分析等现代技术探索中药单体激活 PI3K/Akt 通路的具体机制及与其他信号通路之间的交互作用,为临床开发更多中药靶向药物提供依据和参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Simha V. Management of hypertriglyceridemia [J]. *BMJ*, 2020, 371: m3109.
- [2] Libby P, Buring J E, Badimon L, et al. Atherosclerosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5: 56.
- [3] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 55-56.
Disease Prevention and Control Bureau, National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. *Report on the Status of Nutrition and Chronic Diseases of Chinese Residents* [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2016: 55-56.
- [4] Lu Y, Zhang H, Lu J, et al. Prevalence of dyslipidemia and availability of lipid-lowering medications among primary health care settings in China [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9): e2127573.
- [5] Xu S W, Ilyas I, Little P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.
- [6] Virani S S, Smith S C Jr, Stone N J, et al. Secondary prevention for atherosclerotic cardiovascular disease: Comparing recent US and European guidelines on dyslipidemia [J]. *Circulation*, 2020, 141(14): 1121-1123.
- [7] Liu A, Wu Q, Guo J, et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 195: 54-84.
- [8] Kma L, Baruah T J. The interplay of ROS and the PI3K/Akt pathway in autophagy regulation [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(1): 248-264.
- [9] Wang H S, Gao L J, Zhao C C, et al. The role of PI3K/Akt signaling pathway in chronic kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(8): 2623-2633.
- [10] Chen L L, Wang J L, Ren Y S, et al. Artesunate improves glucose and lipid metabolism in *db/db* mice by regulating the metabolic profile and the MAPK/PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155382.
- [11] 张雪妍, 段盈竹, 于游, 等. 中药单体调控 PI3K/Akt 信号通路防治动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31(8): 1481-1486.
- [12] Zhang X Y, Duan Y Z, Yu Y, et al. Research progress in the prevention and treatment of atherosclerosis by PI3K/Akt signaling pathway regulated by traditional Chinese medicine monomer [J]. *J Basic Chin Med*, 2025, 31(8): 1481-1486.
- [12] 刘俊杉, 魏星. 中医药调控 PI3K/AKT 信号通路治疗动脉粥样硬化的研究进展 [J/OL]. *中医学报*, 1-11 [2025-12-23]. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.r.20250901.1147.022>.
- [12] Liu J S, Wei X. Traditional Chinese medicine in treatment of atherosclerosis by regulating PI3K/Akt signaling pathway: A review [J/OL]. *J Tradit Chin Med*, 1-11 [2025-12-23]. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.r.20250901.1147.022>.
- [13] 韩文杰, 张赤道, 李兰馨, 等. 中医药防治高脂血症临床研究的证据图分析 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(10): 1611-1620.
- [13] Han W J, Zhang C D, Li L X, et al. Analysis of the evidence map of clinical research on treatment of hyperlipidemia with traditional Chinese medicine [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2024, 35(10): 1611-1620.
- [14] 刘宗莲, 杨凤珍, 王秋风. 国医大师路志正调理脾胃治疗高脂血症经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9): 4012-4014.
- [14] Liu Z L, Yang F Z, Wang Q F. TCM master LU Zhi-Zheng's experience in treating hyperlipidemia by regulating spleen and stomach [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(9): 4012-4014.
- [15] Xie Y B, Shi X F, Sheng K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 783-791.
- [16] Yang J, Nie J, Ma X L, et al. Targeting PI3K in cancer: Mechanisms and advances in clinical trials [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 26.
- [17] Xu F, Na L X, Li Y F, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 54.
- [18] Xu Z R, Han X, Ou D M, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy for tumor therapy [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(2): 575-587.
- [19] Fontana F, Giannitti G, Marchesi S, et al. The PI3K/Akt pathway and glucose metabolism: A dangerous liaison in cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(8): 3113-3125.
- [20] Wu Y C, Yan Q, Yue S Q, et al. NUP85 alleviates lipid metabolism and inflammation by regulating PI3K/AKT signaling pathway in nonalcoholic fatty liver disease [J].

- Int J Biol Sci, 2024, 20(6): 2219-2235.
- [21] Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M, et al. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(5): 329-341.
- [22] Manning B D, Toker A. AKT/PKB signaling: Navigating the network [J]. Cell, 2017, 169(3): 381-405.
- [23] Guo N N, Wang X, Xu M R, et al. PI3K/AKT signaling pathway: Molecular mechanisms and therapeutic potential in depression [J]. Pharmacol Res, 2024, 206: 107300.
- [24] Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu I I, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: From molecular landscape to clinical aspects [J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 173.
- [25] Savova M S, Mihaylova L V, Tews D, et al. Targeting PI3K/AKT signaling pathway in obesity [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 159: 114244.
- [26] Lambert J E, Parks E J. Postprandial metabolism of meal triglyceride in humans [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1821(5): 721-726.
- [27] 王晓艳, 李伟霞, 张辉, 等. 五味子-甘草配伍的调血脂作用及对甘油三酯合成途径的影响 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(1): 136-142.
- Wang X Y, Li W X, Zhang H, et al. Influence of *Schisandrae Fructus* and compatible with *Glycyrrhiza* on level of serum lipids and synthesis pathway of triglyceride [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(1): 136-142.
- [28] Jung E J, Kwon S W, Jung B H, et al. Role of the AMPK/SREBP-1 pathway in the development of orotic acid-induced fatty liver [J]. J Lipid Res, 2011, 52(9): 1617-1625.
- [29] 张依娜, 赵锋, 唐瑜, 等. 中药通过 AMPK 信号通路防治高脂血症研究进展 [J]. 中南药学, 2025, 23(5): 1369-1376.
- Zhang Y N, Zhao F, Tang Y, et al. Research progress in traditional Chinese medicine for hyperlipidemia via AMPK signaling pathway [J]. Cent South Pharm, 2025, 23(5): 1369-1376.
- [30] Szwed A, Kim E, Jacinto E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2 [J]. Physiol Rev, 2021, 101(3): 1371-1426.
- [31] 金传阳. 麦粒灸通过 PI3k/Akt 信号通路下调 SREBP1c 改善高脂血症大鼠肝脏脂质代谢 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- Jin C Y. Wheat Grain Moxibustion Down-regulates SREBP1c through PI3k/Akt signaling pathway to ameliorate liver lipid metabolism in hyperlipidemia rats [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.
- [32] Yi J M, Zhu J J, Wu J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(49): 31189-31197.
- [33] 裴帅, 曹宁宁, 李晓璇, 等. 中药干预高脂血症相关信号通路的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 177-185.
- Pei S, Cao N N, Li X X, et al. Research progress of traditional Chinese medicine intervention on signaling pathway associated with hyperlipidemia [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(1): 177-185.
- [34] Schweiger M, Schreiber R, Haemmerle G, et al. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism [J]. J Biol Chem, 2006, 281(52): 40236-40241.
- [35] Li Y, Ma Z Q, Jiang S, et al. A global perspective on FOXO1 in lipid metabolism and lipid-related diseases [J]. Prog Lipid Res, 2017, 66: 42-49.
- [36] Tomobe K, Shinozuka T, Kawashima T, et al. Age-related changes of forkhead transcription factor FOXO1 in the liver of senescence-accelerated mouse SAMP8 [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2013, 57(3): 417-422.
- [37] Gonzalez E, Flier E, Molle D, et al. Hyperinsulinemia leads to uncoupled insulin regulation of the GLUT4 glucose transporter and the FoxO1 transcription factor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(25): 10162-10167.
- [38] 张程斐, 张秋娥, 秦灵灵, 等. 南非草药蝴蝶亚仙人掌对 *db/db* 小鼠肝脏糖脂代谢和 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 57-64.
- Zhang C F, Zhang Q E, Qin L L, et al. Effect of South African herb *Hoodia gordonii* on liver glucolipid metabolism and PI3K/Akt/FoxO1 signalling pathway in *db/db* mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(5): 57-64.
- [39] Zhao X J, Yu H W, Yang Y Z, et al. Polydatin prevents fructose-induced liver inflammation and lipid deposition through increasing miR-200a to regulate Keap1/Nrf2 pathway [J]. Redox Biol, 2018, 18: 124-137.
- [40] 王小刚, 赵娴, 李悦, 等. 高脂血症发病机制及治疗研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 196-200.
- Wang X G, Zhao X, Li Y, et al. Research progress of pathogenesis and treatment of hyperlipidemia [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22(12): 196-200.
- [41] 王甜甜, 陈淳媛, 杨雷, 等. Nrf2/HO-1 信号轴在氧化应激性疾病中的机制 [J]. 中南大学学报(医学版), 2019,

- 44(1): 74-80.
- Wang T T, Chen C Y, Yang L, et al. Role of Nrf2/HO-1 signal axis in the mechanisms for oxidative stress-relevant diseases [J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2019, 44(1): 74-80.
- [42] 袁前发, 唐思梦, 陈思羽, 等. 黄芪多糖对非酒精性脂肪肝病大鼠的治疗作用 [J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(5): 573-578.
- Yuan Q F, Tang S M, Chen S Y, et al. Therapeutic effect of astragalus polysaccharides on nonalcoholic fatty liver disease in rats [J]. *J Second Mil Med Univ*, 2018, 39(4), 573-578.
- [43] Yang M, Jiang Z H, Li C G, et al. Apigenin prevents metabolic syndrome in high-fructose diet-fed mice by Keap1-Nrf2 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 1283-1290.
- [44] 王文佳, 柯尊丽, 赵梦涵, 等. 虎杖苷对高脂血症小鼠氧化应激和炎症的干预作用及机制 [J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(1): 44-48.
- Wang W J, Ke Z L, Zhao M H, et al. Effect and mechanism of Polydatin on hyperlipidemic mice by inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(1): 44-48.
- [45] 沈正军. 冠心病合并高脂血症患者血脂水平与主要炎症因子的相关性 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2017, 26(4): 388-390.
- Shen Z J. Correlation among blood lipids and main inflammatory factors levels in patients with coronary heart disease complicated hyperlipidemia [J]. *Chin J Cardiovasc Rehabil Med*, 2017, 26(4): 388-390.
- [46] Kong X R, Zhao L, Huang H, et al. Isorhamnetin ameliorates hyperuricemia by regulating uric acid metabolism and alleviates renal inflammation through the PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2025, 16(7): 2840-2856.
- [47] You Z J, Yang Z Z, Cao S, et al. The novel KLF4/BIG1 regulates LPS-mediated neuro-inflammation and migration in BV2 cells via PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2022, 488: 102-111.
- [48] Meng Q H, Li J, Chao Y, et al. β -estradiol adjusts intestinal function via ER β and GPR30 mediated PI3K/AKT signaling activation to alleviate postmenopausal dyslipidemia [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114134.
- [49] Filali-Mouncef Y, Hunter C, Roccio F, et al. The ménage à trois of autophagy, lipid droplets and liver disease [J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 50-72.
- [50] Chung J, Park J, Lai Z W, et al. The Troyer syndrome protein spartin mediates selective autophagy of lipid droplets [J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(8): 1101-1110.
- [51] Li Z P, Weller S G, Drizyte-Miller K, et al. Maturation of lipophagic organelles in hepatocytes is dependent upon a Rab10/dynamin-2 complex [J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 486-502.
- [52] Liu Y L, Lu W J, Huang Y, et al. Schisandrin C improves chronic stress-induced dyslipidemia in mice by regulating pyroptosis and autophagy levels [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2025, 35: e2501041.
- [53] 杨园园, 吴圣贤, 赵颖, 等. 从湿浊论治原发性高脂血症 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12): 5602-5604.
- Yang Y Y, Wu S X, Zhao Y, et al. Treatment of primary hyperlipidemia from dampness-turbidity [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2019, 34(12): 5602-5604.
- [54] 王林海, 卢健棋, 黄舒培, 等. 中医药治疗血脂异常的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(1): 106-109.
- Wang L H, Lu J Q, Huang S P, et al. Research progress for treating hyperlipidemia with TCM [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2018, 36(1): 106-109.
- [55] 高云飞, 杨国元, 贾连群, 等. 丹参酮 IIA 调控 PI3K/Akt/mTOR 通路对高脂血症大鼠肝脏自噬的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(12): 3051-3054.
- Gao Y F, Yang G Y, Jia L Q, et al. Effect of tanshinone IIA on hyperlipidemia rats' liver autophagy through regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2017, 35(12): 3051-3054.
- [56] Zhou Y X, Zhang H, Peng C. Puerarin: A review of pharmacological effects [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(7): 961-975.
- [57] 侯迺, 张童, 李蕾, 等. 葛根素抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调节小鼠高脂血症的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(12): 2898-2901.
- Hou J, Zhang T, Li L, et al. Experimental study on puerarin inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and regulating hyperlipidemia in mice [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2022, 33(12): 2898-2901.
- [58] He D, Wang H Y, Xu L, et al. Saikosaponin-a attenuates oxidized LDL uptake and prompts cholesterol efflux in THP-1 cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(6): 510-518.
- [59] 程玉鹏, 李忠蒙, 刘广杰, 等. 柴胡皂苷 A 治疗高脂血症作用分子机制的生物信息学分析 [J]. *广东药科大学学报*, 2023, 39(1): 106-114.
- Cheng Y P, Li Z M, Liu G J, et al. Bioinformatic analysis on molecular mechanism of saikosaponin a in treatment of hyperlipidemia [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2023, 39(1): 106-114.
- [60] Fan H, Ma X D, Lin P, et al. Scutellarin prevents

- nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and hyperlipidemia via PI3K/AKT-dependent activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) in rats [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 5599-5612.
- [61] 邓山, 刘文静, 管华英, 等. 基于 PI3K/AKT 通路探讨人参皂苷 Rd 改善 HepG2 细胞脂质积聚的作用机制 [J]. 福建中医药, 2025, 56(6): 46-51.
Deng S, Liu W J, Guan H Y, et al. Mechanism of ginsenoside Rd in improving lipid accumulation in HepG2 cells based on PI3K/AKT pathway [J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2025, 56(6): 46-51.
- [62] 綦占文, 綦特, 李卓俏, 等. 黑参水提物化学成分分析及其调节血脂作用研究 [J]. 特产研究, 2023, 45(4): 18-26, 31.
Qi Z W, Qi T, Li Z Q, et al. Study on the chemical composition and blood lipid-regulation effect of black ginseng aqueous extract [J]. Spec Wild Econ Anim Plant Res, 2023, 45(4): 18-26, 31.
- [63] Takanche J S, Kim J S, Kim J E, et al. Schisandrin C enhances odontoblastic differentiation through autophagy and mitochondrial biogenesis in human dental pulp cells [J]. Arch Oral Biol, 2018, 88: 60-66.
- [64] 王玲. 黄芪提取物改善高脂血症的机制探究 [D]. 长沙: 中南大学, 2022.
Wang L. Mechanism of *Astragalus membranaceus* extract in alleviating hyperlipidemia [D]. Changsha: Central South University, 2022.
- [65] Ding T, Zhang Q, Liu Z B, et al. *Polygonum cuspidatum* extract exerts antihyperlipidemic effects by regulation of PI3K/AKT/FOXO3 signaling pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 3830671.
- [66] 田晓丹, 金晨, 陈志, 等. 石榴花对棕榈酸诱导的 HepG2 细胞脂质沉积的改善作用及机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2462-2470.
Tian X D, Jin C, Chen Z, et al. Effect and mechanism of *Punica granatum* flower on lipid deposition induced by palmitic acid in HepG2 cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(8): 2462-2470.
- [67] Li T, Zhang L, Jin C, et al. Pomegranate flower extract bidirectionally regulates the proliferation, differentiation and apoptosis of 3T3-L1 cells through regulation of PPAR γ expression mediated by PI3K-AKT signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110769.
- [68] Shen Z Y, Gao X, Huang D, et al. The potential of *Gynostemma pentaphyllum* in the treatment of hyperlipidemia and its interaction with the LOX1-PI3K-AKT-ENOS pathway [J]. Food Sci Nutr, 2024, 12(10): 8000-8012.
- [69] Zhang P P, Zhuo B Y, Duan Z W, et al. Marein reduces lipid levels via modulating the PI3K/AKT/mTOR pathway to induce lipophagy [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 312: 116523.
- [70] 杜晓燕. 精制三七粉对高脂血症(痰瘀互结证)的疗效及 PI3K/Akt 通路的影响 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
Du X Y. Efficacy of refined *Panax notoginseng* powder on hyperlipidemia (Syndrome of phlegm and blood stasis) and the effect of PI3K/Akt pathway [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2023.
- [71] 李梦华, 张臻方, 毛秉豫. 黄芪、丹参配伍提取物对高脂血症大鼠 TNF- α -TNFR-PI3K 信号转导通路影响的研究 [J]. 科学技术与工程, 2015, 15(10): 155-158.
Li M H, Zhang L F, Mao B Y. Effect of *Astragalus*, *Salvia miltiorrhiza* compatibility extract on hyperlipemia in rats TNF- α -TNFR-PI3K signal transduction pathway [J]. Sci Technol Eng, 2015, 15(10): 155-158.
- [72] Yang X, Jia M J, Luo J Y, et al. Investigation of the Lipid-lowering activity and mechanism of three extracts from *Astragalus membranaceus*, *Hippophae rhamnoides* L., and *Taraxacum mongolicum* hand. mazz based on network pharmacology and *in vitro* and *in vivo* experiments [J]. Foods, 2024, 13(17): 2795.
- [73] 卞敬琦, 张玉昆, 冯月男, 等. 补阳还五汤对高脂血症模型大鼠 FAK-PI3K-AKT 信号通路的作用影响 [J]. 重庆医学, 2021, 50(10): 1643-1646, 1652.
Bian J Q, Zhang Y K, Feng Y N, et al. Effect on Buyang Huanwu Decoction on role of FAK-PI3K-AKT signaling pathway in hyperlipidemia model rats [J]. Chongqing Med, 2021, 50(10): 1643-1646, 1652.
- [74] 薛嘉宝. 补阳还五汤治疗高脂血症的作用机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
Xue J B. Study on the mechanism of action of BHD in the treatment of hyperlipidemia [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2023.
- [75] 曹媛, 贾连群, 杨关林, 等. 化痰祛痰方药调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路改善高脂血症大鼠肝脏脂质代谢的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 736-740.
Cao Y, Jia L Q, Yang G L, et al. Mechanism of Huayu Qutan Formula on improving lipid metabolism in the liver of hyperlipidemia rats by regulating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(2): 736-740.
- [76] 刘晶晶, 贾连群, 杨关林, 等. 化痰祛痰方通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路减轻油酸和棕榈酸引起的 HepG2 细胞脂质沉积 [J]. 细胞与分子免疫学杂志,

- 2017, 33(8): 1097-1101.
- Liu J J, Jia L Q, Yang G L, et al. Huayu Qutan Formula can reduce lipid deposition in HepG2 cells caused by oleic acid and palmitic acid by inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2017, 33(8): 1097-1101.
- [77] 赵春雪, 陈兰君, 钟莲, 等. 泽泻汤药理作用与临床应用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2025, 21(3): 229-232.
- Zhao C X, Chen L J, Zhong L, et al. Research progress on the pharmacological action of Zexie decoction [J]. Asia Pac Tradit Med, 2025, 21(3): 229-232.
- [78] 王群, 陈丝, 宋囡, 等. 基于“行津液、运膏脂”理论探讨泽泻汤对高脂血症大鼠 PI3K/AKT/FoxO1/AQP9 途径的影响及分子机制 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(3): 563-567.
- Wang Q, Chen S, Song N, et al. Based on the theory of “promoting body fluid and transporting ointment and fat”, this paper discusses the effect of Alisma Decoction on PI3K/AKT/FoxO1/AQP9 pathway in hyperlipidemia rats and its molecular mechanism [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(3): 563-567.
- [79] 汤甜甜, 张荣展, 黄芳, 等. 基于网络药理学探究泽泻汤防治高脂血症急性胰腺炎大鼠肝损伤的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15): 4352-4362.
- Tang T T, Zhang R Z, Huang F, et al. Mechanism of Zexie Decoction against liver injury in rats with hyperlipidemic acute pancreatitis based on network pharmacology [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(15): 4352-4362.
- [80] 鞠爱霞, 孙爽, 王瑞楠, 等. 基于 miR21/PI3K-Akt/SREBP 通路研究泽泻汤对高脂血症模型小鼠的调脂作用机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(9): 917-931.
- Ju A X, Sun S, Wang R N, et al. Study on the lipid-regulating mechanism of Zexie decoction on hyperlipidemia model mice based on the miR21/PI3K-Akt/SREBP pathway [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2024, 40(9): 917-931.
- [81] 杜霞, 刘园, 赵林涛, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨小陷胸汤改善高脂血症小鼠肝脏脂质代谢的分子机制 [J]. 陕西中医, 2023, 44(6): 688-692.
- Du X, Liu Y, Zhao L T, et al. The molecular mechanism of Xiaoxianxiong decoction to improve liver lipid metabolism in hyperlipidemia mice by regulating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2023, 44(6): 688-692.
- [82] 韩晓萌, 刘悦, 赵誉, 等. 健脾祛痰方影响 TGF- β /PI3K/Akt 通路减轻高脂血症大鼠内皮损伤 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(8): 196-200, I0032.
- Han X M, Liu Y, Zhao Y, et al. Exploring vascular endothelial protection mechanism of Jianpi qutan recipe (健脾祛痰方) based on TGF- β /PI3K/Akt pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(8): 196-200, I0032.
- [83] Tang R Y, Xiao G L, Liu Y C, et al. Integrated serum pharmacochimistry, pharmacokinetics, and network analysis to explore active components of BuShao Tiaozhi Capsule on hyperlipidemia [J]. Front Pharmacol, 2025, 15: 1444967.
- [84] 张援, 杨卓, 曹媛, 等. 苓桂术甘汤干预 PI3K/AKT 通路影响脂肪酸代谢减缓小鼠非酒精性脂肪肝的机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(3): 50-54, 275-276.
- Zhang Y, Yang Z, Cao Y, et al. Mechanisms of Linggui Zhugan Decoction interfering in PI3K/AKT pathway to affect fatty acid metabolism in NAFLD mice [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2026, 44(3): 50-54, 275-276.
- [85] 卡毛加, 夏吾扎西, 先巴吉, 等. 基于网络药理、分子对接及实验验证探究藏药三果汤防治高脂血症的作用靶点及信号通路 [J]. 高原科学研究, 2024, 8(4): 70-80.
- Ka M J, Ka M J, Xian B J, et al. Based on network pharmacology, molecular docking and experimental verification, the target and signal pathway of Sanguo Tang for preventing and treating hyperlipidemia were explored [J]. Plateau Sci Res, 2024, 8(4): 70-80.
- [86] Zhang X T, Ming Y, Fu X Z, et al. PI3K/AKT/p53 pathway inhibits infectious spleen and kidney necrosis virus infection by regulating autophagy and immune responses [J]. Fish Shellfish Immunol, 2022, 120: 648-657.

[责任编辑 刘东博]