

基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中医药治疗胶质瘤的研究进展

刘文靖, 郭彪彪, 何 华*

河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院), 河南 郑州 450002

摘 要: 胶质瘤是中枢神经系统常见的原发性恶性肿瘤, 由于肿瘤的高浸润性及血脑屏障的限制, 临床现有疗法疗效常不理想, 患者面临高复发率与耐药性的严峻挑战。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路作为调控细胞增殖、代谢与存活的核心枢纽, 在胶质瘤恶性进展及治疗抵抗中起关键作用, 是重要的抗肿瘤靶点。中医药在防治胶质瘤中展现与“君、臣、佐、使”配伍原则一致的多成分、多靶点协同优势。单味药活性成分如黄酮类、皂苷类、生物碱类等可通过调控 PI3K/Akt 通路, 诱导凋亡与自噬, 阻滞细胞周期, 逆转耐药, 抑制上皮-间质转化 (EMT) 并改善免疫微环境。中药复方如蛇枝黄芩汤、抗癌丸、西黄丸等通过多味药材协同作用于 PI3K/Akt 通路, 以阻滞细胞周期、抑制 EMT、改善免疫微环境。中西医结合应用中, 穿心莲内酯、土贝母苷甲、参芪扶正注射液等可与现代疗法联合使用抑制 PI3K/Akt 信号通路以逆转 EMT, 抑制侵袭迁移、逆转化疗耐药和增效减毒。系统梳理总结中医药通过干预 PI3K/Akt 信号通路抗胶质瘤的最新研究进展, 旨在为中西医结合治疗与中药新药研发提供理论依据与思路参考。

关键词: 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt); 中医药; 胶质瘤; 上皮-间质转化; 穿心莲内酯; 土贝母苷甲; 参芪扶正注射液

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)08-2963-21

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.08.029

Research progress on treatment of glioma with traditional Chinese medicine based on PI3K/Akt signaling pathway

LIU Wenjing, GUO Biaobiao, HE Hua

Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China

Abstract: Glioma is a common primary malignant tumor in the central nervous system. Due to the high invasiveness of the tumor and the limitation of the blood-brain barrier, the current clinical therapies often have unsatisfactory efficacy, and patients face the severe challenges of high recurrence rate and drug resistance. The phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) pathway, as the core hub regulating cell proliferation, metabolism and survival, plays a crucial role in the malignant progression and treatment resistance of glioma, and is an important anti-tumor target. Traditional Chinese medicine demonstrates a multi-component, multi-target synergistic advantage in the prevention and treatment of glioma, consistent with the “king, minister, assistant and messenger” principle of compatibility. Active components of single herbs such as flavonoids, saponins, and alkaloids can regulate the PI3K/Akt pathway, induce apoptosis and autophagy, block the cell cycle, reverse drug resistance, inhibit epithelial-mesenchymal transition and improve the immune microenvironment. Chinese herbal compound formulas such as Shezhi Huangqin Decoction, Anti-tumor Pills, and Xihuang Pills exert their effects by the synergistic action of multiple herbs on the PI3K/Akt pathway, thereby blocking the cell cycle, inhibiting epithelial-mesenchymal transition, and improving the immune microenvironment. In the combination application of traditional and modern medicine, compounds such as andrographolide, tuberigium glycoside I, and Shenqi Fuzheng Injection can be used in combination with modern therapies to inhibit the PI3K/Akt signaling pathway to reverse EMT, inhibit invasion and migration, reverse drug resistance, and enhance efficacy and reduce toxicity. This article systematically reviews and summarizes the latest research

收稿日期: 2026-03-08

基金项目: 河南省第三批中医药青苗人才项目 (豫卫中医科教[2024]4 号); 国家中医药管理局第六批全国老中医药专家学术经验继承工作 (国中医药人教发[2017]29 号); 全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函[2022]75 号)

作者简介: 刘文靖 (1999—), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事中医药防治脑病研究。E-mail: 1556099147@qq.com

*通信作者: 何 华 (1961—), 教授, 主任医师, 主要从事中医药防治脑病研究。E-mail: hh66191399@126.com

progress of traditional Chinese medicine in anti-glioma by interfering with the PI3K/Akt signaling pathway, aiming to provide theoretical basis and reference ideas for the combination of traditional and modern medicine treatment and new drug development.

Key words: phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt); traditional Chinese medicine; glioma; epithelial-mesenchymal transition; andrographolide; tuberigium glycoside I; Shenqi Fuzheng Injection

胶质瘤是中枢神经系统最常见且具有高度侵袭性的原发性颅内肿瘤, 约占所有恶性颅内肿瘤的 81%, 其临床特征表现为高致残率与高复发率, 给患者生存预后带来极大威胁; 流行病学数据显示, 我国是全球中枢神经系统肿瘤发病率与死亡率最高的国家之一, 该疾病对社会公共卫生构成了沉重负担^[1-2]。在临床治疗方面, 当前胶质瘤的标准方案以手术切除为主, 并辅以放疗、化疗、肿瘤电场治疗及靶向免疫治疗等综合策略。尽管上述手段可在一定程度上控制病情进展, 但由于胶质瘤本身增殖迅速、侵袭性强, 加之血脑屏障的存在严重限制了药物在病灶部位的富集, 临床仍普遍面临术后残留与复发风险高、系统药物治疗效果有限、易产生耐药以及治疗相关毒性等一系列难题^[3]。因此, 探索能够提升疗效并改善安全性的新型治疗策略, 已成为神经肿瘤领域的重点研究方向。

近年来, 中医药在胶质瘤综合治疗中的价值日益凸显。基于辨证论治的整体观念, 中医药在防治胶质瘤中展现出多成分、多靶点的系统优势, 这种协同作用与传统方剂“君臣佐使”配伍原则一致, 最终形成多通路综合干预的协同效应。这一模式可在一定程度上解释复方在体外、动物及临床研究中的广谱抗胶质瘤活性, 在术后防复发、减轻放化疗不良反应、改善神经系统症状及提高患者生存质量等方面展现出独特优势^[4]。近年来, 随着系统层面研究深度的推进, 中医药抗胶质瘤研究在临床疗效评价、基础机制探索、配伍减毒分析及多靶点作用机制解析等领域均取得了系列重要进展, 为胶质瘤的综合治疗提供了新的思路与策略。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 作为细胞内调控增殖、代谢与凋亡的核心信号枢纽, 其通路异常激活被证实与胶质瘤的发生发展、侵袭迁移及治疗抵抗密切相关, 已成为揭示胶质瘤恶性生物学行为及探索新型干预策略的关键靶点^[5-6]。近年来研究发现, 多种中药活性成分、中药复方及中西医结合疗法能够通过精准调控 PI3K/Akt 信号轴及其下游效应分子, 进而抑制胶质瘤细胞增殖、诱导凋亡与自噬、逆转多药耐药, 并阻滞细胞周期进程。基于此, 本文系统

综述中医药通过干预 PI3K/Akt 信号通路抗胶质瘤的作用机制, 结合体外机制、动物模型、临床转化的证据链, 深入探讨中医药在改善临床症状、延长生存期、逆转耐药、降低不良反应方面的证据, 并客观分析其面临的科学挑战, 以期为中西医结合治疗胶质瘤的临床实践与药物研发提供理论依据与思路借鉴。

1 PI3K/Akt 通路概述

PI3K 是一种脂质激酶, 可分为 I 类、II 类和 III 类, 研究最广泛的 I 类 PI3K 以异源二聚体形式存在, 由催化亚基 (p110) 和调节亚基 (p85) 组成, 根据催化亚基的不同亚型, I 类 PI3K 可进一步分为 IA 型 (p110 α 、p110 β 、p110 δ) 和 IB 型 (p110 γ)^[7]。该通路的激活始于上游生长因子、细胞因子等信号刺激, 促使 PI3K 被募集至细胞膜并催化底物磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (PIP2) 磷酸化, 生成第二信使磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (PIP3)。PIP3 的积累为 Akt 等含有 PH 结构域的信号分子提供膜锚定位点, 进而启动下游信号级联。值得注意的是, 磷酸酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 作为该通路的关键负调控因子, 可通过使 PIP3 去磷酸化重新生成 PIP2, 从而有效终止信号传导, 维持通路活性的稳态^[8]。

Akt 作为丝氨酸/苏氨酸激酶家族的重要成员, 是 PI3K 信号通路的核心下游效应分子, 其完全活化是一个多步骤过程: 首先由 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (PDK1) 在 Thr308 位点对其进行磷酸化; 随后, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 复合物 2 (mTORC2) 进一步在 Ser473 位点完成磷酸化, 两者共同介导其最大激酶活性^[9-10]。活化的 Akt 可通过磷酸化一系列下游底物, 如叉头框转录因子 (FOXO)、糖原合成酶激酶-3 (GSK-3 α/β) 及 Bcl-2 家族成员 BAD 等, 广泛参与调控细胞凋亡、周期进程、糖原代谢与蛋白质合成等基本生命活动^[11]。

在 PI3K/Akt 的下游网络中, mTOR 是尤为关键的调控节点。mTOR 形成 2 种功能各异的多蛋白复合物 mTORC1 与 mTORC2, 二者分别调控蛋白质合成、细胞自噬、脂质代谢以及细胞骨架重组等过程, 共同协调肿瘤细胞的生长与增殖等作用^[12]。

特别在胶质瘤中, *PTEN* 基因的频繁缺失或功能抑制, 往往导致 *PIP3* 水平异常累积, 引发 *PI3K/Akt/mTOR* 信号轴持续过度激活, 从而驱动肿瘤细胞的恶性增殖、代谢重编程及治疗抵抗^[13]。因此, 靶向干预 *PI3K/Akt* 信号通路, 对于逆转胶质瘤的恶性表型及改善患者预后具有重要的临床意义与研究价值。

2 *PI3K/Akt* 信号通路在胶质瘤中的作用机制

研究证实, *PI3K/Akt* 信号通路与胶质瘤的恶性进程密切相关, 通过调控细胞凋亡、自噬、细胞耐药、细胞周期、上皮-间质转化 (EMT)、血管生成、糖酵解及免疫微环境等关键环节影响胶质瘤的进展与预后。因此, 该通路被视为抗胶质瘤治疗策略开发的核心枢纽与重要靶点。

2.1 调控胶质瘤细胞凋亡

细胞凋亡作为程序性死亡的核心形式, 对维持组织稳态至关重要, 其失调是肿瘤恶性进展的标志特征之一, 该过程主要由外源性与内源性途径精密调控。外源性途径通过 *Fas* 等死亡受体与配体结合, 募集衔接蛋白 *Fas* 相关死亡结构域蛋白 (*FADD*) 并激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8 (*Caspase-8*), 进而启动下游凋亡执行程序; 内源性途径则主要受 *Bcl-2* 蛋白家族调控, 通过调控线粒体膜通透性及细胞色素 C (*Cyt C*) 的释放, 激活 *Caspase-9* 及其下游级联反应, 最终导致细胞凋亡^[14-15]。

在胶质瘤的病理进程中, 细胞凋亡受阻是驱动其无限增殖与治疗抵抗的关键因素。其中, *PI3K/Akt* 信号通路作为关键的生存信号枢纽, 通过多重机制强烈抑制凋亡进程。该通路被激活后, 可磷酸化并抑制促凋亡蛋白 *BAD*、*FOXO* 转录因子等下游靶点, 同时上调 *Bcl-2*、*Bcl-xL* 等抗凋亡蛋白的表达, 从而破坏 *Bax/Bcl-2* 平衡, 抑制线粒体途径的凋亡启动, 最终赋予胶质瘤细胞强大的抗凋亡能力^[16]。研究表明, 靶向抑制 *PI3K/Akt* 信号通路能有效逆转胶质瘤细胞的凋亡抵抗。*Zhao* 等^[17]研究发现, 天然化合物脱氧艾洋托平 (DET) 可通过下调 *P-Akt* 与 *PI3K* 的表达, 有效抑制 *PI3K/Akt* 通路的活化, 进而降低 *Bcl-2* 水平并提升 *Bax* 表达, 最终在 T98G 和 U87-MG 胶质瘤细胞中诱导线粒体依赖性凋亡。此外, *Luo* 等^[18]的研究揭示了表观遗传调控与 *PI3K/Akt* 通路在凋亡中的交互作用, 敲低癌蛋白 *ARID4B* 可显著降低 *p110α*、*p-Akt* 及 *p-mTOR* 的水平, 并通过上调组蛋白去乙酰化酶 *HDAC1*, 促进

p53 的乙酰化与活化, 从而协同抑制 *PI3K/Akt/mTOR* 信号轴, 诱导 LN229 细胞发生显著凋亡。综上, 内外源性凋亡途径的抑制是胶质瘤维持恶性表型的重要机制, 而 *PI3K/Akt* 信号通路在其中扮演了核心角色。通过小分子抑制剂或基因干预手段靶向该通路, 以恢复胶质瘤细胞的凋亡敏感性, 已成为一种极具前景的治疗策略。

2.2 调控胶质瘤细胞自噬

自噬是细胞内一种高度保守的分解代谢过程, 通过将受损细胞器、蛋白质聚集体等胞内成分运送至溶酶体进行降解和回收, 以维持细胞稳态^[19]。*PI3K/Akt* 信号通路作为调控细胞自噬的核心途径之一, 在胶质瘤的发生、发展及治疗抵抗中具有重要作用^[20]。*Guo* 等^[21]研究发现, *NUF2* 基因敲低可通过激活 *PI3K/Akt/mTOR* 信号通路, 提高 *p-PI3K/PI3K*、*p-Akt/Akt* 和 *p-mTOR/mTOR* 的磷酸化水平, 进而降低微管相关蛋白 1 轻链 3-II/I (*LC3-II/LC3-I*) 值, 下调 *Bcl-2* 相互作用蛋白 1 (*Beclin-1*) 蛋白水平, 上调 *p62* 蛋白积累, 抑制替莫唑胺 (TMZ) 处理的胶质瘤细胞自噬, 进而增强对 TMZ 的敏感性。*Chen* 等^[22]研究进一步揭示, 高表达程序性细胞死亡配体 1 (*PD-L1*) 通过其 128-237aa 片段与 *Akt* 的 112-480aa 片段结合, 促进 *Akt* 膜转位与激活, 下调 *LC3B*、*Beclin-1* 表达、上调 *p62* 水平, 抑制饥饿诱导的自噬流, 最终促进胶质瘤细胞侵袭能力。*Hwang* 等^[23]指出, *PI3K/Akt/mTOR* 通路在胶质瘤中频繁异常激活, *mTOR* 作为自噬关键负调控因子, 其激活可抑制自噬启动相关蛋白如 *ULK1/2* 的活性, 从而阻断自噬进程, 促进肿瘤细胞存活及 TMZ 耐药; 相反, 抑制该通路则可诱导自噬相关基因 (*ATG*) 表达, 上调 *Beclin-1* 和 *LC3* 表达, 同时下调 *p62* 水平, 从而推动自噬发生, 发挥抗肿瘤效应。因此, 调控 *PI3K/Akt* 信号通路可通过影响自噬关键分子表达, 显著调节胶质瘤细胞自噬水平, 在抑制肿瘤进展及逆转化疗耐药方面具有重要潜力。

2.3 调控胶质瘤细胞 EMT

EMT 是指上皮细胞失去顶基细胞极性及黏附性, 向间充质细胞转化的生物学过程^[24]。EMT 会增强肿瘤细胞的运动性与迁移能力, 以促进其远端转移, 并对治疗耐药性产生不利影响^[25]。*PI3K/Akt* 信号通路与胶质瘤细胞的 EMT 在基因转录、细胞生长与侵袭等方面关系密切, *Akt* 活化后, 可上调胶质瘤细胞内 *Snail*、*ZEB1*、*Twist* 的转录表达, 抑制

上皮标志物 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的基因启动子, 上调间充质标志物 N-钙黏蛋白 (N-cadherin)、波形蛋白 (Vimentin) 的表达, 促进上皮细胞向间充质细胞转化, 导致 EMT 的发生^[26]。四跨蛋白 (TSPAN31) 是与多种恶性肿瘤有关的潜在致癌因素, Tong 等^[27]研究发现, TSPAN31 在胶质瘤中显著上调, 敲低 TSPAN31 可下调胶质瘤细胞中 p-PI3K 和 p-Akt 水平, 降低 p-Akt/Akt 和 p-PI3K/PI3K 值, 抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活, 从而上调 E-cadherin 水平, 下调 N-cadherin 和 Vimentin 水平, 抑制 EMT, 从而抑制胶质瘤细胞的侵袭与转移。整合素 $\alpha 5$ (ITGA5) 是整合素黏附分子家族的成员, Zhang 等^[28]研究发现, 沉默 ITGA5 可下调胶质瘤 TJ905 和 A172 细胞中 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 水平, 抑制 PI3K/Akt/mTORC1 信号通路的激活, 从而下调 p-S6K、p-4EBP1 和 N-cadherin 水平, 上调 E-cadherin 水平, 抑制肿瘤 EMT 的发生, 从而抑制胶质瘤增殖、迁移和侵袭。综上所述, 通过 PI3K/Akt 信号通路调控胶质瘤细胞的 EMT 进程, 可调控基因转录与蛋白表达, 进而抑制肿瘤恶性进展行为, 发挥抗胶质瘤效应。

2.4 调控胶质瘤细胞周期

细胞周期调控紊乱是驱动胶质瘤细胞恶性增殖的核心因素, 在胶质瘤的病理进程中扮演着关键角色, 目前针对潜在分子机制调控胶质瘤细胞周期的治疗策略具有巨大潜力^[29]。PI3K/Akt 信号通路通过调控下游靶点 mTOR、Cyclin D1 和 Bcl-XL 等促进胶质瘤细胞周期进展, 并进行增殖与凋亡抵抗^[30]。Zhou 等^[31]研究发现, 通过沉默在胶质瘤中过表达的炭疽毒素受体 1 (ANTXR1) 可以显著抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活, 导致 CDK6 和 Cyclin D1 表达下降, 引起 G₁/S 期阻滞, 并诱导细胞凋亡。此外, ANTXR1 缺失还引起丝裂原活化蛋白激酶 9 表达上升, 并影响凋亡相关蛋白 Bcl-2、X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP)、HtrA 丝氨酸蛋白酶 2 (HTRA2) 等, 通过多通路协同调控细胞周期与存活。含溴结构域蛋白 4 (BRD4) 近期已成为多种癌症的治疗靶点, Wen 等^[32]研究发现, 表观调控因子 Brd4 抑制剂 JQ1 可下调血管内皮生长因子 (VEGF)/PI3K/Akt 信号轴, 抑制 VEGF、phospho-VEGFR2、Cyclin D1 表达, 同时上调 p21 和 p27 水平, 阻断 Rb 蛋白磷酸化, 阻止 E2F1 释放及其下游 MYC 原癌基因蛋白 (c-Myc) 等转录活性, 导致 G₁期阻滞并诱导凋亡。因

此, 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活, 调控癌细胞分子机制、基因节点过渡检查和基因转录以阻滞细胞周期, 进而起到抗胶质瘤作用。

2.5 逆转胶质瘤细胞耐药

细胞耐药严重限制胶质瘤患者的治疗效果与预后, 是目前胶质瘤治疗中亟待解决的问题之一, 其机制包括药物转运受阻、药物灭活加快、强化凋亡阻断和 DNA 修复能力增强等^[33]。诸多研究发现 PI3K/Akt 通路在胶质瘤细胞中的激活促进了胶质瘤对 TMZ 耐药性的发生, 并尝试通过多途径抑制 PI3K/Akt 通路进而逆转胶质瘤细胞的耐药性^[34]。白细胞介素-18 (IL-18) 与多种肿瘤的预后较差相关, Huang 等^[35]研究发现, IL-18 在高级别胶质瘤和高级别胶质瘤和替莫唑胺耐药 (TR) 胶质瘤细胞中过表达, 其通过上调 p-PI3K 和 p-Akt 水平, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 显著上调增殖相关蛋白 CDK2 和磷酸-c-Raf 的表达, 从而促进细胞增殖和抑制凋亡, 并增强胶质瘤对 TMZ 的耐药性。长链非编码 RNA (MSC-AS1) 通过吸附 miR-373-3p, 正向调控致癌基因 CPEB4 的表达, Li 等^[36]研究发现, 敲低 CPEB4 可下调 p-PI3K、p-Akt 水平, 抑制 PI3K/Akt 信号通路的磷酸化水平, 下调 MCL-1、MRP-1 和 CyclinD1 的表达, 上调 Bax 和 Caspase-3 的水平, 从而抑制 TMZ 耐药胶质瘤细胞的增殖并诱导其凋亡。因此, PI3K/Akt 信号通路在胶质瘤细胞耐药中作用关键, 靶向作用该通路可成为逆转胶质瘤细胞耐药性以增强疗效的重要手段。

2.6 调控胶质瘤细胞血管生成

血管生成是新血管从现有脉管系统发育出来的过程, 需要如 VEGF 家族、内皮抑素和血管生长抑制素等促血管生成和抗血管生成分子的协调, 这些因素之间的不平衡会导致血管生成异常, 进而导致肿瘤的增殖、存活和转移^[37]。近年来研究表明, PI3K/Akt 信号通路和胶质瘤细胞的瘤内血管生成关系密切^[38]。细胞黏附分子 L1CAM 是胶质瘤中肿瘤血管形成的关键调节因子, Huang 等^[39]研究发现, 神经细胞黏附分子 L1CAM 通过下调 miR-143-3p 表达, 解除其对己糖激酶 2 (HK2) 的靶向抑制, 从而激活 PI3K/Akt 信号通路, 上调基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 和 VEGFA 等血管内皮生长因子的表达, 促进胶质瘤细胞侵袭与血管形成, 而使用特异性 Akt 抑制剂 MK-2206 可显著抑制 L1CAM 过表达所增强的血管形成及肿瘤

侵袭能力。Wang 等^[40]研究发现, Polo 样激酶 4 (PLK4) 作为重要的上游激活因子, 可通过直接磷酸化 EphA2 受体的 Ser901 和 Ser897 位点, 进而激活 PI3K/Akt 及 MAPK 信号级联, 显著促进胶质瘤的恶性进展和血管生成拟态形成。Peng 等^[41]研究发现, 富含亮氨酸重复序列免疫球蛋白样蛋白 3 (LRIG3) 在胶质瘤细胞中表达异常, 其通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的磷酸化, 下调 VEGFA 的表达, 从而在体外和体内实验中均显示出显著的抗血管生成活性, 而敲低 LRIG3 则能增强 PI3K/Akt 通路的活化, 提升 VEGFA 水平并促进血管生成。综上, 通过多靶点调控 PI3K/Akt 信号通路以抑制异常血管生成, 在胶质瘤治疗中展现出广阔的应用前景。

2.7 调控胶质瘤细胞糖酵解

糖酵解 (亦称为 Warburg 效应) 为癌细胞的标志之一, 其机制为癌细胞即使在有氧条件下仍优先通过糖酵解来获得能量, 同时产生大量乳酸, 形成适宜肿瘤细胞生存的酸性微环境, 促进细胞增殖、侵袭和抗凋亡等恶性行为的发生^[42]。PI3K/Akt 信号通路作为细胞代谢与增殖的核心调控节点, 其异常激活可显著增强胶质瘤细胞的糖酵解活性, 促进肿瘤发展^[43]。Yang 等^[44]研究揭示, 转录因子 POU 结构域 2 类同源框 2 (POU2F2) 通过直接结合 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 基因 (PDK1) 基因启动子, 促进其转录表达, 进而激活 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调关键糖酵解酶葡萄糖转运蛋白 1 型 (GLUT1)、己糖激酶 2 (HK2) 和 M2 型丙酮酸激酶 (PKM2) 的表达, 增强葡萄糖摄取与乳酸生成, 驱动胶质母细胞瘤的糖酵解重编程与恶性进展。KKIAA0101 是一种增殖细胞核抗原 (PCNA) 相关因子, 在胶质瘤中高表达, Wang 等^[45]研究发现, KIAA0101 敲低可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 降低细胞外酸化率 (ECAR)、葡萄糖消耗、乳酸生成及 ATP 水平, 从而抑制糖酵解进程。Wang 等^[46]证实, 天然化合物 Pt3glc 与 PI3K 抑制剂 LY294002 联用, 可通过上调 SIRT3 表达, 抑制 Akt 及其磷酸化水平, 以及下游细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号, 进而降低糖酵解相关蛋白 c-Myc、丙酮酸脱氢酶激酶 1 (PDK-1) 和 M2 型丙酮酸激酶 (PKM2) 的表达, 有效逆转胶质瘤细胞的糖酵解代谢。综上所述, PI3K/Akt 通路是胶质瘤细胞糖酵解调控的关键枢纽, 靶向该通路及其上游调控因子有望重塑胶质瘤细胞的代谢模式, 为治疗提供新策略。

2.8 调节肿瘤微环境 (TME)

TME 由异质性的肿瘤细胞、免疫细胞、癌症相关成纤维细胞等细胞群落与细胞因子、细胞外基质等非细胞组分共同构成, 与肿瘤增殖、侵袭与转移力增强、治疗抵抗等密切相关^[47]。肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 是胶质瘤 TME 中最主要的浸润免疫细胞, 会在 TME 调控下极化为抗肿瘤的 M1 型或促肿瘤的 M2 型, 其向 M2 表型的极化是促进肿瘤进展、血管生成及免疫抑制的关键环节^[48], 近年研究表明, PI3K/Akt 信号通路在调控 TAM 极化及免疫微环境重塑中扮演着中心角色^[49]。Xue 等^[50]研究发现, 缺氧胶质瘤细胞来源的外泌体可通过递送 *miR-25-3p* 至 TAM, 进入细胞后, *miR-25-3p* 通过直接靶向 Akt 磷酸酶 PHLPP2, 解除其对 PI3K/Akt/mTOR 通路的抑制作用, 上调 ARG-1、CD163 等 M2 标志物表达, 下调 TNF- α 等 M1 标志物表达, 驱动巨噬细胞向 M2 表型极化, 极化后的 M2 型细胞可分泌 IL-8、IL-10、VEGF、RANTES 等细胞因子, 进一步强化免疫抑制微环境, 促进肿瘤进展。该研究还证实, 敲低 *miR-25-3p* 或使用 PI3K 抑制剂均可有效阻断上述极化过程, 抑制肿瘤生长。Li 等^[51]研究发现, 胶质瘤干细胞来源的 β 2-微球蛋白可通过与 PIP5K1A 相互作用, 直接激活 PI3K/Akt/mTOR 信号, 进而上调转录因子 MYC 的表达, 促进转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 的转录与分泌, 最终以旁分泌方式诱导巨噬细胞向 M2 表型极化。因此, 靶向调控 PI3K/Akt 信号通路及其上下游分子, 在逆转免疫抑制、遏制胶质瘤进展方面展现出巨大的治疗潜力。

3 中医药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗胶质瘤

胶质瘤在中医理论中可归属于“脑瘤”“头痛”“积证”“岩证”“癌毒”等范畴, 其核心病机特点为虚实夹杂、本虚标实, 临床治疗常以祛邪与扶正为基本原则, 并围绕软坚散结、活血化瘀、平肝熄风、益气健脾、滋补肝肾等治法为核心进行方剂配伍^[52], 从而体现中医从整体调节 TME、贯穿治疗全程的系统干预策略。现有研究证实, 无论是中药活性成分还是中药复方, 均可通过精准调控 PI3K/Akt 信号通路及其与 mTOR、核因子 κ B (NF- κ B)、缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 等通路的交叉对话, 从诱导凋亡、促进自噬、逆转耐药、抑制侵袭迁移等多途径发挥抗胶质瘤作用。

3.1 中药活性成分

3.1.1 黄酮类 研究发现, 圣草酚、芒果苷、黄芩

昔、黄芩素等黄酮类活性成分可通过干预 PI3K/Akt/mTOR、PI3K/Akt/NF- κ B 等关键信号通路,在多种胶质瘤细胞模型及荷瘤动物中发挥抑制细胞活力、阻滞细胞周期、诱导凋亡与自噬、抑制迁移侵袭以及调控能量代谢等多重抗肿瘤作用,部分成分在联合用药或单药治疗中展现出协同抑瘤效应及良好的安全性潜力。

圣草酚是一种来源于圣草、陈皮等中药的天然黄酮类化合物, Li 等^[53]研究发现,体外细胞实验中, 25~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的圣草酚可显著下调 p-PI3K、p-Akt、p-I κ B α 和 p-NF- κ B 表达,抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路活性,上调 Bax、cleaved Caspase-3/8/9 及剪切的聚 ADP 核糖聚合酶(cleaved PARP)表达,下调 Bcl-2 和 Bcl-xL 表达,促进胶质瘤 U87MG、CHG-5 细胞凋亡;动物实验验证, 50~200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的圣草酚可有效抑制裸鼠移植瘤生长,并伴随上述关键信号蛋白的表达变化,表现出较 TMZ 更低的全身毒性。

芒果苷是一种天然黄酮类化合物,存在于知母、芒果叶等多种中药中。研究表明^[54],体外细胞实验中,以 0.25、0.50、1.00 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的芒果苷干预 U87 和 U251 胶质瘤细胞,通过靶向糖酵解关键酶 PFKFB3,促进其经泛素-蛋白酶体途径降解,降低 p-PI3K、p-Akt 及 p-mTOR 蛋白表达,抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,抑制细胞活力、增殖、迁移与侵袭能力,同时,显著降低葡萄糖-6-磷酸、果糖-1,6-二磷酸等糖酵解中间产物水平,抑制有氧糖酵解,诱导细胞 S 期阻滞并促进凋亡。进一步体内荷瘤裸鼠模型验证, 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的芒果苷干预可下调 Ki-67 表达并增加 TUNEL 阳性细胞,显著抑制肿瘤生长,且未引起明显系统毒性。

黄芩苷是从中药黄芩干燥根中提取的黄酮类化合物。研究表明^[55], 50、75、100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的黄芩苷可显著下调 p-PI3K、p-Akt 及 p-mTOR 表达,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活化,通过上调 Bax、cleaved-Caspase-3 表达,下调 Bcl-2 表达,促进人胶质瘤 U251 细胞凋亡,同时提高 LC3-II/I 值和 Beclin-1 表达,降低 p62 表达,诱导细胞自噬,发挥抗胶质瘤作用。黄芩素同为黄芩中提取的黄酮类活性成分。研究发现^[56], 10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的黄芩素可下调 p-Akt 蛋白表达,抑制 PI3K/Akt 信号通路,诱导胶质瘤 U251 细胞发生 G₀/G₁ 期周期阻滞并促进其凋亡,并可降低 MMP-2 和 MMP-9 的表达,抑制

肿瘤细胞的侵袭能力。

芹菜素是一种天然黄酮类化合物,广泛存在于多种植物中。Wang 等研究显示^[57],体外细胞实验中, 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的芹菜素与 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 TMZ 联合使用时,可显著降低 p-Akt 水平,抑制 PI3K/Akt 通路,并下调下游因子 CyclinD1、Bcl-2、MMP-2 和 MMP-9 表达,导致胶质瘤 U87 细胞周期阻滞于 G₂ 期,并促进细胞凋亡。体内实验进一步证实, 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 芹菜素与 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ TMZ 联合使用可显著抑制小鼠 U87 皮下移植瘤的生长,协同发挥抗胶质瘤作用。

金圣草黄素是源自热带药用植物珠子草的甲氧基黄酮类成分,研究发现^[58],金圣草黄素能通过下调 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 的表达,同时上调肿瘤抑制因子 PTEN 的表达,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,提高 Bax/Bcl-2 值,激活 Caspase-3 的切割并增强其活性,呈时间依赖性诱导大鼠 C6 胶质瘤细胞凋亡。

二氢杨梅素是藤茶中一种天然黄酮类化合物,陈建军^[59]研究发现, 25~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的二氢杨梅素能下调 p-PI3K、p-Akt 表达,抑制 PI3K/Akt 信号通路,提高 LC3-II/LC3-I 值和 Beclin-1 表达,降低 P62 表达,促进 U87 胶质瘤细胞自噬;同时,还可提高 Bax、cleaved Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达,呈浓度相关性诱导细胞凋亡。

3.1.2 皂苷类 研究发现, 3 β -O-葡萄糖基-原人参二醇衍生物、土贝母苷甲、海星皂苷面包海星 3 等皂苷类活性成分可抑制 PI3K/Akt 信号通路,通过调节细胞凋亡、增殖、EMT、血管生成、糖酵解代谢及免疫微环境等途径,发挥抗胶质瘤作用。

3 β -O-葡萄糖基-原人参二醇衍生物是一种人参皂苷衍生物。Tang 等^[60]研究发现,在体外研究中,以 3.125~200.000 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 3 β -O-葡萄糖基-原人参二醇衍生物处理鼠源 G422 和 GL261 胶质瘤细胞,发现其可直接抑制 EGFR 激酶活性,下调 p-PI3K、p-Akt 及 p-mTOR 水平,从而阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路。其一,通过下调 PCNA、Bcl-2 水平,上调 Bax、cleaved Caspase-3/9 水平,抑制细胞增殖并促进凋亡;其二,上调 E-cadherin 表达,下调 N-cadherin 和 Snail 表达,逆转 EMT;其三,在抑制血管生成方面, 3 β -O-葡萄糖基-原人参二醇衍生物呈剂量相关性降低 VEGF 表达。在小鼠 G422 与 GL261 皮下及原位移植瘤模型中,HE 染色及 CD34 免疫组化显示新生血管形成和微血管密度显著减

少;并下调 c-Myc 和 HIF-1 α 、抑制乳酸脱氢酶 A (LDHA) 活性,减少乳酸生成,抑制糖酵解。在免疫调节方面,3 β -O-葡萄糖基-原人参二醇衍生物可增加肿瘤组织 CD3⁺、CD8⁺T 细胞浸润,上调穿孔素、颗粒酶 B、 γ 干扰素 (IFN- γ) 及 IL-2 表达,增强细胞毒性 T 淋巴细胞功能,重塑免疫微环境,提升机体抗肿瘤免疫应答。

土贝母皂苷甲是从中药土贝母中提取的三萜皂苷类成分。Tang 等^[61]研究证实,土贝母皂苷甲与 TMZ 联合应用可下调 EGFR、p-PI3K-p85、p-Akt、p-mTOR 及 p-NF- κ B p65 表达,抑制 EGFR/PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B 通路的级联激活,降低 DNA 修复酶 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)和 PCNA 的水平,升高 Bax/Bcl-2 值,激活 Caspase-3/-9 及 PARP 剪切,降低 TMZ 耐药型 T98G 与 U118 MG 细胞活力,抑制其增殖与克隆形成,有效逆转其对 TMZ 的耐药性,并诱导细胞凋亡。

海星皂苷面包海星 3 是一种从海星中分离得到的新型甾体皂苷。Xue 等^[62]研究发现,1.5、3.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的海星皂苷面包海星 3 可促进细胞内活性氧(ROS) 的积累,下调 PI3K、p-Akt 及 Akt 表达,阻断 PI3K/Akt 信号转导,降低 Bcl-2 水平,提升 Bax、Cyt C 表达,抑制 U87 和 U251 胶质瘤细胞增殖并诱导凋亡。

通关藤皂苷为源自中药通关藤的 C21 甾体皂苷类成分。Dong 等^[63]研究发现,体外细胞实验中,25~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的通关藤皂苷通过直接结合 PI3K 蛋白并抑制其磷酸化,下调 p-Akt、p-mTOR 表达,阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,下调 Cyclin D1、Bcl-2 表达,上调 Bax、cleaved Caspase-3 表达,诱导胶质瘤 DBTRG 和 C6 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期并促进细胞凋亡。在体内原位移植瘤模型中,20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的通关藤皂苷可有效穿过血脑屏障,显著抑制肿瘤生长,且对正常星形胶质细胞及小鼠主要器官未见明显毒性,表现出良好的生物安全性。

偏诺皂苷元-3-二鼠李糖基葡萄糖苷是从越南重楼中分离得到的甾体皂苷类成分。Zhang 等^[64]研究表明,偏诺皂苷元-3-二鼠李糖基葡萄糖苷能增加细胞内 ROS 水平,下调 PI3K 与 p-Akt 水平,抑制 PI3K/Akt 信号通路,下调 Bcl-2 水平,上调 Bax/Bcl-2 比值、Bax 水平,促进 Cyt C 释放,并激活 Caspase-3,显著抑制胶质瘤细胞 U87、U251 及 TMZ 耐药株 U87R 的增殖,并诱导细胞凋亡。此外,偏诺皂

苷元-3-二鼠李糖基葡萄糖苷还可通过抑制 PI3K/Akt 下游的 NF- κ B p65 转录活性,降低 DNA 修复酶 MGMT 的表达,从而逆转胶质瘤细胞对 TMZ 的耐药性。

宽叶重楼皂苷 A 是从中药宽叶重楼干燥根茎中分离出的含稀有果糖基的螺甾烷型皂苷。网络药理学分析^[65]提示,其潜在抗胶质瘤作用靶点主要涉及 EGFR/PI3K/Akt/mTOR 信号通路。体外实验中,以 2、4、8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的宽叶重楼皂苷 A 处理胶质瘤 LN229 和 U251 细胞,发现其可显著抑制增殖并诱导凋亡。Western blotting 结果显示宽叶重楼皂苷 A 降低 EGFR 磷酸化水平及 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 表达,上调 Bax/Bcl-2 值、Cyt C 和 cleaved Caspase-3 蛋白,提示其可阻断 EGFR/PI3K/Akt/mTOR 级联激活并触发线粒体凋亡途径。进一步在 U251 细胞裸鼠皮下移植瘤模型中,宽叶重楼皂苷 A 可显著抑制肿瘤体积和质量,肿瘤组织中相关信号蛋白的变化与体外结果一致,证实其在体内均通过抑制 EGFR/PI3K/Akt/mTOR 通路抑制胶质瘤生长并促进凋亡。

虎眼万年青皂苷是一种源自虎眼万年青的甾体皂苷。网络药理学研究发现^[66],其潜在作用靶点涉及 PI3K/Akt 通路。体外实验中,以不同浓度的虎眼万年青皂苷处理人胶质瘤 T98G 和 LN18 细胞,可显著抑制细胞增殖并诱导 G₂/M 期阻滞,机制表现为上调 p21、下调 Cyclin B1 和 CDK1,同时提高 cleaved Caspase-3/9 及 cleaved PARP-1 表达,促进细胞凋亡。体内实验中,虎眼万年青皂苷处理可显著减少 LN18 细胞裸鼠皮下移植瘤模型肿瘤体积和质量,且未引起明显体质量下降,具有较好的体内安全性;Western blotting 与肿瘤组织检测均证实其可降低 p-PI3K 与 p-Akt1 水平,抑制 PI3K/Akt 通路活化。

3.1.3 生物碱类 研究发现,苦参碱、贝母素甲、蝙蝠葛苏林碱等生物碱类活性成分可通过调节 PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin 等信号通路,通过诱导细胞凋亡、调节自噬、抑制细胞迁移与侵袭等途径,发挥抗胶质瘤作用。

苦参碱是从苦参中提取的生物碱类成分。Chi 等^[67]研究发现,1 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的苦参碱可下调 p-PI3K、p-Akt、Wnt3a 和 β -catenin 的表达,抑制 PI3K/Akt 与 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而下调 Bcl-2、CyclinD1 和 p62 表达,上调 Bax、cleaved-Caspase-

3/9 和 Beclin-1 表达, 提高 LC3-II/I 值, 诱导 U251 胶质瘤细胞凋亡与自噬。此外, 研究显示苦参碱还能下调环状 RNA circRNA-104075 的表达, 抑制其下游靶基因 Bcl-9, 通过阻断 Wnt/ β -catenin 通路抗胶质瘤, 体现多通路协同抗胶质瘤作用。

贝母素甲源自中药川贝母, 属于甾体类生物碱。研究发现^[68], 体外细胞实验中, 25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的贝母素甲通过下调 p-PI3K、p-Akt 表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 上调 p53、Bax 及 cleaved-Caspase-3 的表达, 下调 Bcl-2 水平, 抑制 U87 胶质瘤细胞的增殖、迁移与侵袭, 并促进细胞凋亡。体内动物实验中, 20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的贝母素甲能够显著抑制 GL261 胶质瘤小鼠模型的生长, 且未引起明显不良反应。

蝙蝠葛苏林碱是一种提取自防己科植物蝙蝠葛的双苄基异喹啉类生物碱。分子对接结果显示^[69], 蝙蝠葛苏林碱可与 PI3K 蛋白的 ASP-805、ASP-810 和 GLY-935 氨基酸残基结合, 提示其可能通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥作用。体外细胞实验中, 在胶质瘤 U251 和 U87 细胞中, 蝙蝠葛苏林碱处理可上调 p-PI3K、p-Akt 及 p-mTOR 水平, 激活 PI3K/Akt/mTOR 通路, 一方面导致自噬流在晚期被阻断, LC3-II 和 P62 蛋白累积, 自噬小体降解受阻, 从而抑制保护性自噬; 另一方面, 提高 Caspase-3/6/9 活性并上调 Bax 表达, 促进细胞凋亡。同时, 蝙蝠葛苏林碱能下调 N-cadherin、Snail1/2、MMP-2/9, 上调 E-cadherin, 抑制 EMT 进程。进一步在 U87 细胞裸鼠皮下移植瘤模型中, 蝙蝠葛苏林碱可有效逆转 TMZ 诱导的自噬, 显著增强 TMZ 杀伤胶质瘤的敏感性; 动物实验显示, 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的蝙蝠葛苏林碱未引起明显的肝肾功能损伤及器官病理学改变, 呈现良好安全性。且体内肿瘤组织中相关蛋白的表达变化与体外实验结果一致, 证实其通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号, 抑制保护性自噬并诱导凋亡, 从而抑制胶质瘤恶性进展。

青藤碱酯衍生物 SW33 (SW33) 是从中药青风藤中提取的青藤碱经结构修饰得到的酯类衍生物。研究发现^[70], 体外细胞实验中, 4~12 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 SW33 能通过下调 p-PI3K、p-Akt 表达, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 同时上调 p-AMPK 表达, 激活 AMPK/mTOR 通路, 从而诱导细胞自噬; 一方面能上调 p53、p21 表达, 下调 CCNB1、p-CDC2、极光激酶 A (Aurora A)、PLK1 等 G₂/M 期关键调控

蛋白, 导致细胞周期阻滞于 G₂/M 期; 另一方面, 上调 Bax、cleaved-Caspase-3/9 和 cleaved-PARP 表达, 下调 Bcl-2 表达, 诱导细胞凋亡。在动物实验中, 30、60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 SW33 ig 给药能显著抑制 U87 皮下移植瘤模型的生长, 并降低血清中 IL-2、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子水平, 改善肿瘤引起的脾肿大, 且未观察到明显的系统毒性反应, 表现出良好的安全性。

3.1.4 酚类 研究发现, 丹参酚酸 A、厚朴酚、6-姜酚、迷迭香酸、银杏酸等酚类活性成分可通过干预转胶蛋白 2 (TAGLN2) /PI3K/Akt、PI3K/Akt/mTOR 等信号通路, 通过诱导细胞凋亡、自噬、逆转 EMT 等途径, 发挥抗胶质瘤作用。

丹参酚酸 A 是来源于中药丹参的水溶性酚酸类成分。Ye 等^[71]研究发现, 25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的丹参酚酸 A 可下调 TAGLN2 的表达, 降低 p-PI3K、p-Akt 水平, 抑制 PI3K/Akt 通路, 上调 Bax 表达, 下调 Bcl-2 表达, 抑制胶质瘤 U87 细胞的增殖、迁移与侵袭, 并诱导细胞凋亡。此外, 丹参酚酸 A 与 TMZ 联用可有效增强 TMZ 对胶质瘤细胞的生长抑制与促凋亡效应, 逆转 TMZ 耐药。

厚朴酚是源自中药厚朴树皮的双酚型新木脂素类成分。研究发现^[72], 50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的厚朴酚可降低 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 水平, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调 Beclin-1、ATG5-ATG12 结合物及 LC3-II 的表达, 下调 P62 表达, 诱导胶质瘤 LN18 和 U87MG 细胞发生细胞毒性自噬, 促进肿瘤细胞死亡, 且在有效剂量下未表现出明显毒性, 具有良好的安全性。

6-姜酚是来自姜根茎的酚类化合物。研究发现^[73], 体外细胞实验中, 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 6-姜酚可抑制 PI3K/Akt 磷酸化, 下调 β -catenin 和 c-Myc 表达, 抑制 PI3K/Akt/ β -catenin/c-Myc 信号通路, 降低 TMZ 耐药胶质母细胞瘤 U87-TR 和 A172-TR 细胞的活力、克隆形成和迁移能力, 促进细胞凋亡; 同时, 可上调 E-cadherin 表达, 下调 N-cadherin、vimentin 以及 Snail、Slug 表达, 逆转 EMT。此外, 6-姜酚还能抑制 MMP-2 和 MMP-9 表达, 减少细胞外基质降解和侵袭。在体内动物实验中, 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 6-姜酚可显著抑制 TMZ 耐药胶质瘤异种移植模型的肿瘤生长, 且未发现明显毒性, 并伴随 PI3K/Akt 通路相关蛋白的下调。

迷迭香酸是从迷迭香、夏枯草等中提取的多酚

类化合物。研究发现^[74], 200~600 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的迷迭香酸作用于胶质瘤细胞 U-87MG 和 LN229 能通过下 p-PI3K、p-Akt 表达, 抑制 PTEN/PI3K/Akt 信号通路, 一方面下调 SIRT1/FOXO1/NF- κ B 轴, 诱导细胞周期阻滞; 另一方面可激活 p-ERK1/2, 提高 Bax/Bcl-2 值、胞浆 Cyt-c、cleaved Caspase-3/8 和 cleaved PARP1 水平, 诱导线粒体途径凋亡, 并增加 LC3A-II 表达和酸性囊泡器官形成, 促进细胞自噬。同时, 降低 N-cadherin/E-cadherin 值、Snail、Twist1、TGF- β 水平, 从而逆转 EMT, 研究还发现, 迷迭香酸在 p53 野生型/PTEN 突变型 U-87MG 细胞中作用更强, 且在 2D 和 3D 体外模型中均表现出优于 TMZ 的抑瘤效果。

银杏酸是从银杏中提取的一种酚酸类成分。研究发现^[75], 体外细胞实验中, 10~30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的银杏酸可下调趋化因子趋化因子配体 2 (CCL2) 的表达, 降低降低 Janus 激酶 3 (JAK3)、信号转导及转录激活因子 1 (STAT1)、PI3K 和 Akt 水平, 抑制 JAK3-STAT1 和 PI3K-Akt 通路的活化, 可降低 N-cadherin、Vimentin、Snail、Slug 表达, 上调 E-cadherin 表达, 以浓度相关方式显著抑制胶质瘤细胞 U251 和 T98G 的增殖、迁移、侵袭和 EMT 进程。在 BALB/c 裸鼠 U251 细胞皮下移植瘤模型中, 银杏酸治疗显著抑制肿瘤生长, 并通过超声弹性成像和磁共振成像证实肿瘤硬度、血管生成及体积均减小, 且对主要器官无明显毒性。

3.1.5 萜类 研究发现, 常春藤皂苷元、双氢青蒿素、雷公藤醇 A、苍耳亭、异葫芦素 B、穿心莲内酯等萜类活性成分可调节 PI3K/Akt 信号通路, 通过诱导细胞凋亡、抑制迁移侵袭与 EMT、调节自噬过程、增强 TMZ 等化疗药物敏感性等途径, 发挥抗胶质瘤作用。

常春藤皂苷元是抗癌中药莪术的重要活性成分, 属于五环三萜类化合物。刘诗明等^[76]研究发现, 20、40、60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的常春藤皂苷元能通过下调 p-PI3K、PI3K、p-Akt 及 Akt 的表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 上调 Bax、Bid、Bim 表达, 呈剂量相关性地显著抑制人源胶质瘤细胞 U87MG 的活力、迁移与侵袭能力, 并诱导细胞凋亡。

双氢青蒿素是从中药黄花蒿中提取的青蒿素的衍生物, 属于倍半萜内酯类化合物。王克等^[77]研究发现, 体外细胞实验中, 10、20、40 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的双氢青蒿素可通过下调 p-PI3K、p-Akt 及 p-ERK 的蛋

白表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 从而上调 E-cadherin 表达, 下调 N-cadherin、Vimentin、FN 表达, 呈剂量相关性地抑制胶质瘤 T98G 细胞的黏附、迁移、侵袭及 EMT 进程。另 1 项研究发现^[78], 双氢青蒿素通过下调受体酪氨酸激酶 EphA2 的表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 可导致 MMP-2/3/9 的表达下降, 上调 Bax 表达, 下调 Bcl-2 表达, 激活 Caspase 通路, 促进 C6 胶质瘤细胞凋亡。体内动物实验中, 双氢青蒿素可抑制大鼠 C6 细胞原位胶质瘤模型生长与血管生成拟态的形成, 且该效应可被 EphA2 过表达所逆转, 并可被 PI3K 抑制剂 LY294002 所增强。

雷公藤醇 A 是一种从雷公藤中提取的五环三萜类化合物。Wang 等^[79]研究发现, 1~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的雷公藤醇 A 可浓度相关性地下调 PI3K、Akt、p-Akt (Ser473) 及 p-Akt (Thr308) 的表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 上调 p53、Bax、cleaved Caspase-3 表达, 下调 Bcl-2 表达, 抑制人脑胶质瘤细胞 U118 MG 和 A172 的活力, 并促进细胞凋亡。此外, 该化合物还能显著增加细胞内 ROS 水平, 并抑制细胞的集落形成能力。

苍耳亭是从苍耳中分离得到的天然倍半萜内酯类成分。研究发现^[80], 体外细胞实验中, 10~20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的苍耳亭可上调 p-Akt、p-mTOR 的表达, 激活 PI3K-Akt-mTOR 信号通路, 进而抑制其下游自噬启动关键蛋白 ULK1 的磷酸化, 并下调自噬相关蛋白 Beclin1、ATG5、ATG7 表达, 一方面导致 LC3-II/LC3-I 比值下降, p62 蛋白积累, 有效抑制胶质瘤细胞 C6、U251 的自噬流; 另一方面, 能够提高 cleaved Caspase-3、cleaved-PARP 表达, 诱导胶质瘤细胞凋亡。体内动物实验中, 10~40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的苍耳亭可激活移植瘤组织中的 PI3K-Akt-mTOR 通路并抑制保护性自噬, 最终显著抑制胶质瘤 C6 裸鼠皮下移植瘤模型体内瘤体的生长。

异葫芦素 B (isocuB) 提取自葫芦科植物甜瓜的花梗, 属于四环三萜类葫芦素。研究发现^[81], 体外细胞实验中, 0.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的异葫芦素 B 可下调 p-PI3K、p-Akt、p-MAPK1/3 及 p-STAT3 表达, 抑制 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路, 进而降低 MMP-2、MMP-9、N-cadherin、Vimentin 表达, 抑制胶质瘤细胞侵袭与迁移; 同时下调 Bcl-2 表达, 诱导 U251 和 U87 细胞凋亡, 此外, 异葫芦素 B 还可通过抑制 hsa-mir-1286a 表达, 提高胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感

性, 并对 TMZ 耐药株 U251/TMZ 有显著抑制效果。体内动物实验中, $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的异葫芦素 B 可显著抑制裸鼠移植瘤的生长, 且未引起明显毒性反应。

穿心莲内酯是来源于中药穿心莲的二萜内酯类成分。研究发现^[82], $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 TMZ 在治疗过程中会上调 EGFR 表达, 并激活 PI3K/Akt 和 MEK/ERK 信号通路, 从而诱导拮抗剂 DKK1 的表达, 促进胶质瘤增殖并导致 TMZ 耐药; 而 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的穿心莲内酯能够抑制 p-Akt 和 p-ERK 的磷酸化水平, 阻断上述通路, 从而抑制 TMZ 诱导的 DKK1 表达。在细胞效应方面, 穿心莲内酯能够增强 TMZ 对 U87、U251 等胶质瘤细胞的增殖抑制效果; 在动物实验中, $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 穿心莲内酯联合 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ TMZ 可显著抑制原位移植瘤的生长, 并延长荷瘤小鼠的生存期。此外, 研究证实穿心莲内酯能够穿透血脑屏障, 在脑组织中达到有效浓度, 为其用于胶质瘤的联合化疗提供了实验依据。

3.1.6 醌类 研究发现, 丹参酮II_A、百里香醌等醌类活性成分可抑制 PI3K/Akt/ERK 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 通过调控胶质瘤细胞增殖、侵袭和迁移, 诱导细胞凋亡, 并逆转化疗耐药性等发挥抗肿瘤作用。

丹参酮II_A 是从丹参根及根茎中提取的菲醌类化合物。魏启明^[83]研究发现, $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的丹参酮II_A 可通过下调 p-PI3K、p-Akt 和 p-ERK1/2 表达, 抑制 PI3K/Akt/ERK 通路, 降低 CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 表达, 同时上调 Bax 表达, 从而有效抑制胶质瘤 U251 细胞的增殖、侵袭和迁移, 并诱导细胞凋亡。

百里香醌是从黑种草中提取的醌类活性成分。研究发现^[84], $45 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的百里香醌可上调抑癌基因 PTEN 的表达, 通过下调 PI3K、Akt、mTOR 表达, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 上调 Bax 和 Caspase-3 表达, 下调 Bcl-2 表达, 诱导胶质瘤细胞凋亡; 此外, 百里香醌还能显著降低多药耐药蛋白 P-gp 表达, 增加阿霉素 (DOX) 在细胞内的积累, 有效逆转 U87/DOX 胶质瘤细胞对 DOX 的耐药性。

3.1.7 醛类 研究发现, 肉桂醛、藏红花醛等醛类活性成分可抑制 PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin 及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 通过调节细胞周期、凋亡、迁移与侵袭等途径, 发挥抗胶质瘤作用。

肉桂醛是源自肉桂的醛类化合物。白敬洋等^[85]

研究发现, 40 、 $80 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 肉桂醛可下调 p-PI3K、p-Akt 及 β -catenin 表达, 抑制 PI3K/Akt 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活, 降低 Cyclin D1、c-Myc、Bcl-2 表达, 提高 Bax、cleaved Caspase-3 表达, 以剂量相关方式有效抑制胶质瘤 U251 细胞的增殖、侵袭与迁移, 并诱导细胞凋亡, 发挥抗胶质瘤的作用。另 1 项研究发现^[86], 4 、 $8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的肉桂醛可下调 p-Akt、p-PI3K 表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 进而抑制其下游低氧微环境关键因子 HIF-1 α 及其结合蛋白 Sept9 的表达, 上调 Bax 表达, 下调 Bcl-2 表达, 诱导胶质瘤 U87、U251 细胞凋亡; 同时, 可上调 E-cadherin 表达, 下调 MMP-2、MMP-9 表达, 抑制肿瘤细胞迁移与侵袭。该作用在使用 PI3K 抑制剂 LY294002 及缺氧模拟剂 CoCl₂ 的实验中得到进一步验证, 表明肉桂醛通过调控 PI3K/Akt/HIF-1 α /Sept9 信号轴, 在肿瘤低氧微环境中发挥多靶点抗胶质瘤效应。

藏红花醛是来源于传统藏药红花的单萜醛类化合物。研究发现^[87], 体外细胞实验中, $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的藏红花醛能够下调 PI3K、Akt、mTOR 及其磷酸化蛋白的表达, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 一方面可下调 CDK1、CCNB1 表达, 诱导 G₂/M 期周期阻滞, 另一方面, 上调 cleaved Caspase-3/7 和 Cleaved PARP1 表达, 促进 GBM#P3 原代胶质母细胞瘤细胞凋亡。体内动物实验中, $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的藏红花醛在裸鼠原位移植瘤模型中能有效抑制肿瘤生长, 并与一线化疗药物 TMZ 发挥协同增效作用, 为克服胶质瘤化疗耐药提供了新的潜在策略。

3.1.8 苯酞类 研究表明, 川芎挥发油及其主要活性成分藁本内酯与丁基苯酞可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 逆转胶质瘤对 TMZ 的耐药性。

川芎挥发油成分是源自川芎的活性成分, 属于苯酞类化合物。路旭辉等^[88]研究发现, 体外细胞实验中, 20 、 40 、 $80 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的川芎挥发油可下调 p-PI3K、p-Akt 及 p-mTOR 表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 提高 Caspase-3、Caspase-9 表达, 诱导耐药胶质瘤 U87 MG/TMZ 细胞凋亡, 同时可显著抑制细胞增殖、迁移、侵袭及血管生成拟态。体内动物实验中, $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的川芎挥发油与 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 TMZ 联用能显著降低 U87 MG 胶质瘤裸鼠皮下移植瘤模型的肿瘤质量, 逆转体内 TMZ 耐药性。

藁本内酯和丁基苯酞是中药川芎挥发油中的 2 种主要苯酞类成分, Li 等^[89]研究证实, 二者能够通过下调 p-PI3K 和 p-Akt 表达, 上调 Bax、下调 Bcl-2, 诱导胶质瘤 U251 细胞凋亡; 同时, 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ TMZ 与 4~10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 藁本内酯或 0.5~6.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 丁基苯酞联用可显著抑制 U251 细胞的迁移与侵袭, 并促进细胞凋亡, 产生协同抗肿瘤效应, 有望作为 TMZ 的化疗增敏剂, 逆转 TMZ 耐药。

3.1.9 多糖类 研究表明, 裂叶菌子实体多糖可通过干预 PI3K/Akt 信号通路, 通过诱导细胞凋亡、抑制迁移侵袭与 EMT 发挥抗胶质瘤作用。裂叶菌子实体多糖为提取自药用真菌裂褶菌的一种杂多糖。研究发现^[90], 体外细胞实验中, 裂叶菌子实体多糖可上调肿瘤抑制基因 ARHI 的表达, 下调 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 值, 进而抑制 PI3K/Akt 信号通路, 下调 Bcl-2, 上调 cleaved Caspase-3, 诱导胶质瘤 U251 细胞凋亡, 同时上调 E-cadherin、下调 N-cadherin, 抑制 EMT 进程, 从而抑制肿瘤迁移。体内动物实验中, 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的裂叶菌子实体多糖可显著抑制 U251 胶质瘤异种移植瘤的生长, 且未表现出明显不良反应。

3.1.10 其他类 研究发现, 岩白菜素、没药甾酮、天竺葵素等天然活性成分可抑制 PI3K/Akt/mTOR、PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路, 通过诱导细胞凋亡, 抑制增殖、迁移与侵袭, 增强 TMZ 抗肿瘤效应等机制, 发挥抗胶质瘤作用。

岩白菜素是一种来源于紫金牛科等多种植物的异香豆素类化合物, 田仁富^[91]研究发现, 岩白菜素能以浓度与时间相关性方式下调 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 水平, 抑制 PI3K-Akt-mTOR 信号通路, 通过下调 Bcl-2, 上调 Bax, 抑制胶质瘤细胞 U251 和 U87 的增殖、迁移与侵袭能力, 并诱导胶质瘤细胞凋亡; 此外, 研究还发现岩白菜素对正常人脑胶质细胞 HEB 无明显细胞毒性, 展现出良好的肿瘤选择性, 提示其作为抗胶质瘤候选药物的潜力。

没药甾酮是从没药中提取的一种植物甾酮类活性成分。研究表明^[92], 体外细胞实验中, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的没药甾酮可显著下调 EGFR、p-EGFR、PI3Kp110、PI3Kp85 表达, 抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路活化, 降低 IKK- α 、I κ B- α 、p-I κ B- α 和 p-NF- κ B/p65 的磷酸化水平, 下调 Bcl-2 表达, 从而诱导胶质瘤 U87 细胞凋亡。体内动物实验中, 30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的没药甾

酮联合 TMZ 可显著抑制裸鼠 U87 皮下移植瘤模型的肿瘤生长, 并下调增殖标志物 PCNA、Ki-67 以及 EGFR、PI3Kp110 和 p-NF- κ B/p65 的表达, 增强 TMZ 抗胶质瘤效应。

天竺葵素是一种来源于草莓与红萝卜等的花青素类活性成分。研究发现^[93], 体外细胞实验中, 3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的天竺葵素可下调 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 表达, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 下调 VEGF 的表达, 降低 C6 胶质瘤细胞微血管密度, 抑制胶质瘤血管生成。体内动物实验中, 天竺葵素可下调 MMP2、MMP9、N-cadherin 表达, 抑制胶质瘤转移, 提高荷瘤大鼠的生存率并抑制肿瘤生长, 且未表现出明显毒性。

白及是兰科植物干燥假鳞茎, 富含联苕、菲类等活性成分。网络药理学分析及分子对接显示^[94], 其主要活性成分白及烯 A 与 Akt1、mTOR 等靶点具有较强结合活性。体外细胞实验中, 20~60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的白及烯 A 可抑制 SNB19 胶质瘤细胞的增殖与迁移, 进一步实验验证显示白及烯 A 下调 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 蛋白水平, 证实通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路发挥抗胶质瘤作用。

新藤黄酸是从中药藤黄中提取的活性物质, 属于多环聚酮类化合物。王巧雪^[95]研究显示, 1~16 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 新藤黄酸能够降低 p-PI3K、p-Akt 及 p-mTOR 蛋白表达, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 同时上调 LC3、Beclin-1 的 mRNA 表达及 LC3-II/LC3-I 值、Beclin-1 蛋白水平, 降低 p62, 从而抑制 U-87 细胞增殖并诱导自噬性细胞死亡。

中药活性成分调控 PI3K/Akt 信号通路抗胶质瘤的作用机制汇总见表 1。

3.2 中药复方

中药复方基于“君臣佐使”的配伍理论, 强调多组分、多靶点、多通路的整体干预优势。这一传统思想在现代可用分子配伍理论进行阐释, 即方剂内部不同活性成分在分子水平上承担不同作用角色。有研究^[96-97]表明, 君药集中阻断如 PI3K/Akt、mTOR 等核心致病通路, 直接抑制肿瘤细胞增殖并促进凋亡; 臣药协同调控 NF- κ B、Wnt/ β -catenin、VEGF 等相关信号网络, 增强主药效能并扩大抗肿瘤谱系; 佐药降低主药不良反应, 改善免疫微环境与代谢状态; 使药则改善药物分布、促进有效成分跨越血脑屏障、引药归经, 从而在整体信号网络上形成多靶点协同与平衡调节。

表 1 中药活性成分及其衍生物调控 PI3K/Akt 信号通路抗胶质瘤的作用机制

Table 1 Mechanism of action of active ingredients and derivative in traditional Chinese medicine in regulating PI3K/Akt signaling pathway against glioma

分类	成分	来源	动物/细胞模型	调控 PI3K/Akt 信号通路	抗胶质瘤作用机制
黄酮类	圣草酚 ^[53]	圣草、陈皮等	U87MG、CHG-5 细胞；裸鼠移植瘤模型	p-PI3K、p-Akt、p-IκBα、p-NF-κB↓, PI3K/Akt/NF-κB 通路↓	Bax、cleaved Caspase-3/8/9、cleaved PARP↑, Bcl-2、Bcl-xL↓, 凋亡↑
	芒果苷 ^[54]	知母、芒果叶	U87、U251 细胞；荷瘤裸鼠模型	PFKFB3↓, p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	细胞活力、增殖、迁移与侵袭↓；G6P、F1,6BP↓, 糖酵解↓；细胞周期阻滞↑, 凋亡↑；Ki-67↓, 增殖↓
	黄芩苷 ^[55]	黄芩	U251 细胞	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	Bax、cleaved-Caspase-3↑, Bcl-mRNA↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓, 凋亡↑；LC3-II/I 比值、Beclin-1↑, p62↓, 自噬↑
	黄芩素 ^[56]	黄芩	U251 细胞	p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	细胞周期阻滞↑, 凋亡↑；MMP-2、MMP-9↓, 侵袭↓
	芹菜素 ^[57]	菊花	U87 细胞；小鼠 U87 皮下移植瘤模型	p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	CyclinD1、Bcl-2、MMP-2、MMP-9↓, 细胞周期阻滞↑, 凋亡↑
	金圣草黄素 ^[58]	珠子草	C6 细胞	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	Bax/Bcl-2 值↑, Caspase-3↑, 凋亡↑；增殖↓
	二氢杨梅素 ^[59]	藤茶	U87 细胞	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	LC3-II/LC3-I 值、Beclin-1↑, P62↓, 自噬↑；Bax、cleaved Caspase-3↑, Bcl-2↓, 凋亡↑；增殖↓
	皂苷类 3β-O-葡萄糖基-原人参二醇衍生物 ^[60]	人参	G422、GL261 细胞；小鼠皮下与原位移植瘤模型	EGFR↓, p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	PCNA、Bcl-2↓, Bax、cleaved Caspase-9/3↑, 增殖↓、凋亡↑；E-cadherin↑, N-cadherin、Snail↓, EMT↓；VEGF↓, 血管生成↓；c-Myc、HIF-1α↓, LDHA↓, 糖酵解↓；CD3 ⁺ 、CD8 ⁺ T↑, 穿孔素、颗粒酶 B↑, 抗肿瘤免疫功能↑
皂苷类	土贝母苷甲 ^[61]	土贝母	T98G、U118 MG 细胞	EGFR↓、p-PI3K-p85、p-Akt、p-mTOR、p-NF-κB、EGFR/PI3K/Akt/mTOR/NF-κB 通路↓	与 TMZ 联用, 降低 MGMT、PCNA↓, Bax/Bcl-2 值↑, p65↓, Caspase-3/9、PARP 剪切↑, 增殖、克隆↓, 逆转耐药, 凋亡↑
	海星皂苷面包海星 ^[62]	海星	U87、U251 细胞	ROS↑, PI3K、p-Akt、Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	Bcl-2↓, Bax、cytochrome C↑, 凋亡↑, 增殖↓
	通关藤皂苷 ^[63]	通关藤	DBTRG、C6 细胞；体内原位移植瘤模型	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	Cyclin D1、Bcl-2↓, Bax、cleaved Caspase-3↑, 细胞周期阻滞↑, 凋亡↑
	偏诺皂苷元-3-二鼠李糖基葡萄糖苷 ^[64]	越南重楼	U87、U251、U87R 细胞	ROS↑, PI3K 与 p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	Bcl-2↓, Bax、Cyt C、Caspase-3↑, 凋亡↑；NF-κB p65↓, MGMT↓, 逆转耐药
	宽叶重楼皂苷 A ^[65]	宽叶重楼	LN229、U251 细胞	EGFR↓, p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR↓, EGFR/PI3K/Akt/mTOR 通路↓	Bax/Bcl-2 值、Cyt C、cleaved Caspase-3↑, 凋亡↑
	虎眼万年青皂苷 ^[66]	虎眼万年青	T98G、LN18 细胞；LN18 裸鼠皮下移植瘤模型	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	p21↑, cyclin B1、CDK1↓, 细胞周期阻滞↑；cleaved Caspase-3/9、cleaved PARP-1↑, 凋亡↑

表 1 (续)

分类	成分	来源	动物/细胞模型	调控 PI3K/Akt 信号通路	抗胶质瘤作用机制
生物碱	苦参碱 ^[67]	苦参	U251 细胞	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	Bcl-2、CyclinD1、p62↓, Bax、cleaved-Caspase-3/9、Beclin-1↑, LC3-II/LC3-I 值↑, 自噬↑, 凋亡↑
	贝母素甲 ^[68]	川贝母	U87 细胞; GL261 胶质瘤小鼠模型	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	p53、Bax、Cleaved-Caspase 3↑, Bcl-2↓, 凋亡↑; 细胞增殖、迁移与侵袭↓
	蝙蝠葛苏林碱 ^[69]	蝙蝠葛	U251、U87 细胞; U87 裸鼠移植瘤模型	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↑, PI3K/Akt/mTOR 通路↑	LC3-II 和 P62↓, 保护性自噬↓; Caspase-3/6/9↑, Bax↑, 凋亡↑; N-cadherin、Snail1/2、MMP2/9↓, E-cadherin↑, EMT↓; 迁移、侵袭↓; 化疗敏感↑
	青藤碱酯衍生物 SW33 ^[70]	青风藤	U87 细胞; U87 皮下移植瘤模型	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	p-AMPK↑, AMPK/mTOR 通路↑, 自噬↑; p53、p21↑, CCNB1、p-CDC2↓, 细胞周期阻滞↑; Bax/Bcl-2↑, Caspase-3/9 和 PARP↑, 凋亡↑; IL-2/IL-6/TNF-α↓, 改善脾肿大
酚类	丹参酚酸 A ^[71]	丹参	U87 细胞	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	TAGLN2↓; Bax↑, Bcl-2↓, 细胞增殖、迁移与侵袭↓, 凋亡↑; 逆转耐药
	厚朴酚 ^[72]	厚朴	LN18、U87MG 细胞	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	Beclin-1、ATG5-ATG12、LC3-II↑, P62↓, 细胞毒性自噬↑
	6-姜酚 ^[73]	姜	U87-TR、A172-TR 细胞; TMZ 耐药胶质瘤异种移植模型	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt/β-catenin/c-Myc 通路↓	β-catenin、c-Myc↓; 细胞活力、克隆、迁移↓, 凋亡↑; E-cadherin↑, N-cadherin、Vimentin、Snail、Slug↓, EMT↓
	迷迭香 ^[74]	迷迭香、夏枯草	U-87MG、LN229 细胞	p-PI3K、p-Akt↓, PTEN/PI3K/Akt 通路↓	SIRT1/FOXO1/NF-κB↓, 细胞周期阻滞↑; p-ERK1/2↑, Bax/Bcl-2 值、Cyt-c、cleaved caspase-3/8、cleaved PARP1↑, 凋亡↑; LC3A-II、酸性囊泡器官↑, 自噬↑; N-cadherin/E-cadherin 比值、Snail、Twist1、TGF-β↓, EMT↓
	银杏酸 ^[75]	银杏	U251、T98G 细胞; BALB/c 裸鼠 U251 移植瘤模型	p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt↓, PI3K-Akt 通路↓	CCL2↓, JAK3-STAT1 通路↓; N-cadherin、Vimentin、Snail、Slug↓, E-cadherin↑, EMT↓; 细胞增殖、迁移、侵袭↓; 血管生成↓
萜类	常春藤皂苷元 ^[76]	莪术	U87MG 细胞	p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	Bax、Bid、Bim↑, 细胞活力、迁移与侵袭↓, 凋亡↑
	双氢青蒿素 ^[77-78]	黄花蒿	T98G 细胞; C6 细胞; 大鼠 C6 细胞原位胶质瘤模型	1.p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓; 2.EphA2↓, PI3K/Akt 通路↓	E-cadherin↑, N-cadherin、Vimentin、FN↓, 细胞迁移、侵袭↓, EMT↓; MMP-2/3/9↓, 血管生成↓; Bax, Bcl-2↓, Caspase 通路↑, 凋亡↑
	雷公藤醇 A ^[79]	雷公藤	U118 MG、A172 细胞	PI3K、Akt、p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	p53、Bax、cleaved Caspase-3↑, Bcl-2↓, 凋亡↑; ROS↑, 细胞活力、集落形成↓

表 1 (续)

分类	成分	来源	动物/细胞模型	调控 PI3K/Akt 信号通路	抗胶质瘤作用机制
	苍耳亭 ^[80]	苍耳	C6、U251 细胞; C6 裸鼠皮下移植瘤模型	p-Akt、p-mTOR↑, PI3K-Akt-mTOR 通路↑	p-ULK1↓, Beclin1、ATG5、ATG7↓, 自噬↓; cleaved Caspase-3、cleaved-PARP↑, 凋亡↑
	异葫芦素 B ^[81]	甜瓜花梗	U251、U87 细胞; U251/TMZ 细胞; 裸鼠移植瘤模型	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	MMP-2、MMP-9、N-cadherin、Vimentin↓, 侵袭、迁移↓; Bcl-2↓, 凋亡↑; hsa-mir-1286a↓, 化疗敏感↑
	穿心莲内酯 ^[82]	穿心莲	U87、U251 细胞; 原位移植瘤小鼠模型	p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	逆转耐药
醌类	丹参酮IIA ^[83]	丹参	U251 细胞	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt/ERK 通路↓	CyclinD1、MMP-2、MMP-9↓, Bax↑, 细胞增殖、侵袭、迁移↓, 凋亡↑
	百里香醌 ^[84]	黑种草	U87/DOX 细胞 (耐药细胞株)	PTEN↑, PI3K、Akt、mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	Bax、Caspase-3↑, Bcl-2↓, 凋亡↑; P-gp↓, 逆转耐药
醛类	肉桂醛 ^[85-86]	肉桂	U251 细胞; U87、U251 细胞	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓, Wnt/β-catenin 通路↓, Hif-1α/Sept9 信号轴↓	Cyclin D1、c-Myc、Bcl-2↓, Bax、cleaved Caspase-3↑, 凋亡↑; MMP-2、MMP-9↓, E-cadherin↑, 增殖、侵袭、迁移↓
	藏红花醛 ^[87]	藏红花	GBM#P3 原代细胞; 裸鼠原位移植瘤模型	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	CDK1、CCNB1↓, 细胞周期阻滞↑; cleaved Caspase-3/7、cleaved PARP1↑, 凋亡↑; 化疗敏感↑
苯酞类	川芎挥发油 ^[88]	川芎	U87 MG/TMZ 细胞; U87 MG 胶质瘤裸鼠皮下移植瘤模型	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, Akt 通路↓	Caspase-3、Caspase-9↑, 凋亡↑, 细胞增殖、迁移、侵袭↓, 血管生成↓; 逆转耐药
	藁本内酯、丁基苯酞 ^[89]	中药川芎挥发油	U251 细胞	p-PI3K、p-Akt↓, PI3K/Akt 通路↓	Bax↑、Bcl-2↓, 凋亡↑; 细胞迁移、侵袭, 凋亡↑, 化疗敏感↑
多糖类	裂叶菌子实体多糖 ^[90]	裂褶菌子实体	U251 细胞; 裸鼠移植瘤模型	p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 值↓, PI3K/Akt 通路↓	ARH1↑, 下调 Bcl-2↓、上调 cleaved Caspase-3↑, 凋亡↑; E-cadherin↑、N-cadherin↓, EMT↓, 迁移↓
其他	岩白菜素 ^[91]	紫金牛科	U251、U87 细胞	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	Bcl-2↓, Bax↑, 细胞增殖、迁移与侵袭↓, 凋亡↑
	没药甾酮 ^[92]	没药	U87 细胞; 裸鼠 U87 皮下移植瘤模型	EGFR、p-EGFR、PI3Kp110、PI3Kp85↓, PI3K/Akt/NF-κB 通路↓	IKK-α、IκB-α、p-IκB-α、p-NF-κB/p65↓, Bcl-2↓, 凋亡↑; PCNA、Ki-67↓, 增殖↓
	天竺葵素 ^[93]	草莓、红萝卜、蓝莓	体内原位胶质瘤大鼠模型	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	VEGF、MMP2、MMP9、↓, 血管生成↓; N-cadherin↓, 转移↓
	白及烯 A ^[94]	白及	SNB19 细胞	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	细胞增殖、迁移↓
	新藤黄酸 ^[95]	藤黄	U-87 细胞	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR↓, PI3K/Akt/mTOR 通路↓	LC3、Beclin-1、LC3-II/LC3-I 值↑, P62↓, 自噬↑, 增殖↓

↑-上调/激活; ↓-下调/抑制。

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

现有研究表明,不同功效的中药复方可通过调控 PI3K/Akt 信号转导通路,从诱导肿瘤细胞凋亡、抑制 EMT、阻滞细胞周期、调节免疫应答及逆转化疗耐药等多维度发挥抗胶质瘤作用^[98-99]。

蛇枝黄芩汤由白花蛇舌草、半枝莲、熟地、土茯苓、岩黄芩等组成,具有清热解毒、攻积利湿、补益气血的功效。网络药理学分析提示^[100],该方作用于胶质瘤涉及多靶点机制,提示 Akt1、TP53、STAT3、EGFR 等可能为其核心作用靶点。体外细胞实验证实,采用 5、10、20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的蛇枝黄芩汤处理人胶质瘤细胞系 HS683 与 KNS89,结果显示,蛇枝黄芩汤通过下调 PI3K/Akt 信号通路的关键节点蛋白 PIK3CA 与 Akt1 的表达,从而抑制该通路的活化;一方面解除对抑癌蛋白 TP53 的抑制,使其表达上调,进而上调 Bax、cleaved Caspase-3 表达,下调 Bcl-2 表达,诱导细胞凋亡;另一方面,通过上调 E-cadherin 表达、下调 Vimentin 表达,逆转 EMT 进程,并呈剂量相关性地抑制人胶质瘤细胞 HS683 与 KNS89 的增殖、克隆形成、迁移及侵袭。体内动物实验中,以 22 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量蛇枝黄芩汤 ig 予 HS683 荷瘤裸鼠加 25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ TMZ 治疗 30 d 后,可协同抑制 PI3K/Akt 信号通路关键蛋白的表达,能显著增强 TMZ 的抗肿瘤效果,表明蛇枝黄芩汤是增强 TMZ 化疗敏感性的潜在辅助药物。

抗癌丸是由三七、制何首乌、土茯苓、厚朴、沉香、白花蛇舌草及半枝莲等组成的中药复方,具有补气固本、清热解毒、活血化瘀的功效。网络药理学预测^[101]表明,PI3K-Akt 为抗癌丸治疗胶质瘤的核心通路。体外细胞实验中,50、100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的抗癌丸处理 U87-MG 人胶质瘤细胞 48 h 后,能够降低 p-PI3K、p-Akt 表达水平,显著抑制 PI3K/Akt 信号通路,同时下调 Bcl-2 表达,上调 Bax、cleaved Caspase-3 的表达,呈剂量和时间相关性抑制细胞增殖并诱导其凋亡。体内动物实验中,经 0.49、0.98 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ig 给药抗癌丸治疗 26 d 后, U87-RFP BALB/c-nu 小鼠异种移植模型肿瘤质量抑制率分别达到 17.55%与 51.29%,显示抗癌丸具有显著的体内抑瘤效果。此外,一例临床报道表明^[102],患者在无法耐受常规放化疗的情况下,单独服用抗癌丸(7.5 g, 每日 3 次)3 个月后,影像学检查提示肿瘤最大直径由 3.5 cm 缩小至 2 cm,治疗 3 年后进一步缩小至约 1 cm,伴随头痛、肢体无力及偏瘫等症状缓解,未见明显不良反应,生存期显著延长。

参芪扶正注射液由党参、黄芪组成,具有益气扶正的功效,临床常用于肿瘤化疗的辅助治疗。网络药理学预测^[103]表明, SRC/PI3K/Akt 通路为参芪扶正注射液治疗胶质瘤的核心通路;在体外细胞实验中,采用 0.025、0.050、0.075 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的参芪扶正注射液处理 U87 和 T98G 细胞,证实其能显著抑制细胞增殖与迁移并诱导 S 期阻滞;在体内动物实验中,对荷瘤小鼠每日 ip 20 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的参芪扶正注射液,有效减缓了肿瘤生长速度且未见明显毒性;最后,通过蛋白免疫印迹检测发现参芪扶正注射液能显著下调 VEGF、p-SRC、p-PI3K 及 p-Akt 的蛋白水平,并结合 23 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 VEGF 抑制剂 AAL-993 进一步验证了其通过干预 VEGF/SRC/PI3K/Akt 信号通路抑制胶质瘤进展的分子机制。

西黄丸由牛黄、麝香、乳香及没药组成,具有清热解毒、活血化瘀的功效。网络药理学预测^[104]表明, PI3K/Akt 信号通路为西黄丸治疗胶质瘤的核心通路;体外细胞实验中,证实 10%浓度的西黄丸含药血清作用 24 h 可显著抑制 U87 和 hGBMCs 细胞增殖并诱导凋亡;体内动物实验中,通过对原位移植瘤小鼠每日 2 次 ig 给予 0.27、0.54、2.16 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的西黄丸,验证了其显著的抑瘤效果;最后在蛋白水平证实西黄丸通过抑制 PDGF/PDGFR 和 FGF/FGFR 介导的 PI3K/Akt/mTOR 信号轴激活,调节 PTEN、Rheb 表达及 TSC2-Rheb 相互作用,并提升 IL-1 β 、IFN- γ 水平,降低 IL-10、TGF- β 1 水平,改善免疫微环境来发挥治疗作用。

益气祛瘀解毒方由黄芪、僵蚕、茯苓、全蝎、半夏、白花蛇舌草等多味中药组成,具有益气扶正解毒、化痰祛瘀、平肝熄风的功效。网络药理学预测^[105], PI3K/Akt 为益气祛瘀解毒治疗胶质瘤的核心通路,大鼠胶质瘤 C6 细胞在 10%益气祛瘀解毒方含药血清与 20 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 TMZ 联用处理 20 h 后,可降低肿瘤细胞免疫逃逸能力,显著抑制大鼠 C6 胶质瘤细胞增殖、迁移和集落形成,促进细胞凋亡,并将细胞周期阻滞于 S 期,其机制为通过下调 p-PIK3CA、p-Akt 及 PD-L1 表达,抑制 PI3K/Akt 信号通路激活。

抗癌解毒开窍方由藤梨根、山慈菇、半枝莲、龙葵、肿节风、壁虎、石菖蒲等组成,具有抗癌解毒散结、醒神开窍通络的功效。研究表明,分别以 9.8、19.6、39.2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量 ig 予 SD 大鼠,制备含药血清后,将 U87 胶质瘤细胞分别与 5%低、中、高浓度含药血清及对照血清共培养,结果显示,该

方能够通过下调 U87 细胞中 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达,抑制 PI3K/Akt 信号通路,呈浓度相关性显著抑制细胞活力与增殖能力,减弱细胞迁移能力,发挥

抗胶质瘤作用^[106]。

中药复方调控 PI3K/Akt 信号通路治疗胶质瘤的作用机制汇总见表 2。

表 2 中药复方调控 PI3K/Akt 信号通路治疗胶质瘤的作用机制

Table 2 Mechanism of action of traditional Chinese medicine compound in regulating PI3K/Akt signaling pathway in treatment of glioma

中药复方	组成	实验对象	调控 PI3K/Akt 信号通路	抗胶质瘤作用机制
蛇枝黄芩汤 ^[100]	白花蛇舌草、半枝莲、熟地等	胶质瘤细胞 (HS683、KNS89)、HS683 荷瘤裸鼠	PIK3CA 、 Akt↓ , PI3K/Akt 通路↓	TP53、Bax、cleaved Caspase-3↑, Bcl-2↓, 增殖↓、凋亡↑; E-cadherin↑、Vimentin↓, EMT↓、迁移、侵袭↓; 化疗敏感↑
抗瘤丸 ^[101-102]	三七、制何首乌、土茯苓等	胶质瘤细胞 (U87-MG)、U87-RFP BALB/c-nu 荷瘤小鼠; 临床病例	p-PI3K 、 p-Akt↓ , PI3K/Akt 通路↓	Bax、cleaved Caspase-3↑, Bcl-2↓, 凋亡↑
参芪扶正注射液 ^[103]	党参、黄芪	胶质瘤细胞 (U87、T98G)、GL261 荷瘤小鼠	VEGFA 、 p-SRC 、 p-PI3K 、 pAkt↓ , PI3K/Akt 通路↓	Cyclin A1、CDK2↓, 细胞周期阻滞↑; E-cadherin↑, Vimentin、β-catenin↓, EMT↓; 增殖、迁移与侵袭↓
西黄丸 ^[104]	牛黄、麝香、乳香、没药	胶质瘤细胞(U87)、患者来源原代胶质瘤细胞; 荷瘤小鼠	上调 PTEN↑, PIP3 、 Rheb 、 GTP↓ , PI3K/Akt/mTOR 通路↓	增殖↓, 凋亡↑; IL-1β、IFN-γ↑, IL-10、TGF-β1↓, M1 型极化↑, 抗肿瘤免疫↑
益气祛瘀解毒方 ^[105]	黄芪、僵蚕、茯苓、全蝎等	大鼠胶质瘤细胞(C6)	p-PI3KCA 、 p-Akt、PD-L1↓, PI3K/Akt 通路↓	免疫逃逸↓; 增殖、迁移↓; 凋亡; 细胞周期阻滞↑
抗癌解毒开窍方 ^[106]	藤梨根、山慈菇、半枝莲等	胶质瘤细胞(U87)	p-PI3K 、 p-Akt↓ , PI3K/Akt 通路↓	细胞活力、增殖、迁移↓

↑-上调/激活; ↓-下调/抑制。

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

4 结语与展望

PI3K/Akt 信号通路作为调控细胞存活、增殖与代谢的核心枢纽,在胶质瘤的发生发展、治疗抵抗及复发转移中具有关键作用。本综述系统梳理了多种中药活性成分、中药复方及中西医联合治疗在靶向干预 PI3K/Akt 及其下游节点、抑制胶质瘤恶性进展方面的研究进展。现有研究表明,中医药通过多成分、多靶点的协同作用,能在体外和动物模型中有效干预 PI3K/Akt 及其相关信号网络,抑制胶质瘤细胞增殖、侵袭、逆转耐药并改善免疫微环境。这种作用模式符合分子配伍理论:复方中不同药味在分子水平各司其职,主药干预核心通路,辅药协同调节其他关键网络,佐使药改善免疫、减毒并促进有效成分跨血脑屏障,从而形成整体互补和平衡的信号调控网络。

从临床意义上看,中医药在胶质瘤综合治疗体系中具备显著的潜在转化价值:(1)在动物及细胞

模型中,通过诱导凋亡、自噬、抑制侵袭迁移、逆转化疗耐药及改善免疫微环境等方面已取得可靠实验数据;(2)部分复方在早期临床探索中提示可缓解患者症状、提升生活质量、延长生存期,并表现出较好安全性;(3)在与现代治疗手段(手术、放化疗、靶向及免疫治疗)联合时,有望发挥增效减毒作用;(4)已有研究证实多种中药成分具备穿透血脑屏障的优势,例如通关藤皂苷在体内原位移植瘤模型中可有效到达脑组织,且对正常星形胶质细胞及小鼠主要器官未见明显毒性。这些特性为中医药在胶质瘤治疗中的精准投递、局部效应及全身耐受性提供了理论与实证支持,强化了其在胶质瘤治疗方面的临床意义。

然而,中药有效成分在人体内的血脑屏障穿透能力、药动学特征及长期安全性尚未完全明确,因此其科学应用性应定位为有潜力的辅助或联合治疗方案,临床转化与大面积推广仍面临以下重大挑

战：(1) 循证证据薄弱：缺乏多中心、大样本、随机对照试验支撑广泛推广；(2) 标准化水平不足：中药材成分的批间差异、质量控制体系不完善，影响疗效稳定性；(3) 给药途径与剂型限制：需优化给药方式、提高血脑屏障穿透能力及生物利用度，以确保有效成分在肿瘤局部达到足量作用浓度；(4) 长期安全性未明：亟需系统评价长期使用的不不良反应与风险。

未来研究方向应更加注重技术创新与临床转化：(1) 建立中药材质量评估与制剂标准化体系，结合跨学科方法和人工智能，解析多靶点机制并优化复方与制剂形式；(2) 开发经鼻、纳米载体等新型递送途径，提高跨血脑屏障能力与组织靶向性；(3) 按国际标准开展规范化临床试验，构建基础研究-临床-应用的全链条转化模式，加速成果落地。综上，中医药凭借多靶点、多通路的综合作用，在胶质瘤防治中具有潜在协同优势和临床转化前景。实际应用需在标准化生产、给药优化、循证研究和机制解析等方面同步推进，并融合多组学数据与人工智能等现代技术，推动胶质瘤治疗的精准化和个体化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jiang T, Nam D H, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 60-72.
- [2] Xu S C, Tang L, Li X Z, et al. Immunotherapy for glioma: Current management and future application [J]. *Cancer Lett*, 2020, 476: 1-12.
- [3] Angom R S, Nakka N M R, Bhattacharya S. Advances in glioblastoma therapy: An update on current approaches [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(11): 1536.
- [4] 齐帆, 赵晓平, 范小璇, 等. 中医药调控肿瘤微环境治疗脑胶质瘤的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(16): 303-314.
Qi F, Zhao X P, Fan X X, et al. Regulation of tumor microenvironment by traditional Chinese medicine in treatment of brain glioma: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(16): 303-314.
- [5] Yu L, Wei J, Liu P D. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 69-94.
- [6] Pouyan A, Ghorbanlo M, Eslami M, et al. Glioblastoma multiforme: Insights into pathogenesis, key signaling pathways, and therapeutic strategies [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 58.
- [7] Luo Q, Du R J, Liu W T, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: Role in esophageal squamous cell carcinoma, regulatory mechanisms and opportunities for targeted therapy [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 852383.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Sanaei M J, Razi S, Pourbagheri-Sigaroodi A, et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway in lung cancer; oncogenic alterations, therapeutic opportunities, challenges, and a glance at the application of nanoparticles [J]. *Transl Oncol*, 2022, 18: 101364.
- [11] Darici S, Alkhalidi H, Horne G, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR in AML: Rationale and clinical evidence [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2934.
- [12] Bang J, Jun M, Lee S, et al. Targeting EGFR/PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2130.
- [13] Hashemi M, Etemad S, Rezaei S, et al. Progress in targeting PTEN/PI3K/Akt axis in glioblastoma therapy: Revisiting molecular interactions [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114204.
- [14] Chen X Y, Poetsch A. The role of Cdo1 in ferroptosis and apoptosis in cancer [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4): 918.
- [15] Bertheloot D, Latz E, Franklin B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: An intricate game of cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [16] Cao L J, Xie H T, Chu Z X, et al. Tubeimoside-I induces apoptosis in human glioma U251 cells by suppressing PI3K/Akt-mediated signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1527-1535.
- [17] Zhao R, Wang M R, Wu Z Y, et al. DET induces apoptosis and suppresses tumor invasion in glioma cells via PI3K/AKT pathway [J]. *Front Oncol*, 2025, 14: 1528454.
- [18] Luo S M, Tsai W C, Tsai C K, et al. ARID4B knockdown suppresses PI3K/AKT signaling and induces apoptosis in human glioma cells [J]. *OncoTargets Ther*, 2021, 14: 1843-1855.
- [19] Miller D R, Thorburn A. Autophagy and organelle homeostasis in cancer [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 906-918.
- [20] Stachyra P, Grzybowska-Szatowska L. Signaling pathways in gliomas [J]. *Genes*, 2025, 16(5): 600.
- [21] Guo L, Wu Z Y. FOXM1-mediated NUF2 expression confers temozolomide resistance to human glioma cells by regulating autophagy via the PI3K/AKT/mTOR signaling

- pathway [J]. Neuropathology, 2022, 42(5): 430-446.
- [22] Chen R Q, Xu X H, Liu F, et al. The binding of PD-L1 and Akt facilitates glioma cell invasion upon starvation via Akt/autophagy/F-actin signaling [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1347.
- [23] Hwang Y K, Lee D H, Lee E C, et al. Importance of autophagy regulation in glioblastoma with temozolomide resistance [J]. Cells, 2024, 13(16): 1332.
- [24] Manfioletti G, Fedele M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(14): 11386.
- [25] Dongre A, Weinberg R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(2): 69-84.
- [26] 苏元萍, 王波, 姚旋, 等. 上皮间质转化与胶质瘤侵袭迁移的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 75-80.
Su Y P, Wang B, Yao X, et al. Research advances in epithelial-mesenchymal transition and the invasion and migration of glioma [J]. J Int Neurol Neurosurg, 2023, 50(1): 75-80.
- [27] Tong H, Zhang A B, Shi Y P, et al. TSPAN31 activates EMT through the PI3K/AKT signaling pathway to promote glioma progression [J]. Neurochem Res, 2025, 50(3): 192.
- [28] Zhang M X, Li J H, Meng X L, et al. ITGA5 induces mesenchymal transformation to promote gliomas progression via PI3K/AKT/mTORC1 signaling pathway [J]. Sci Rep, 2025, 15: 13539.
- [29] Gousias K, Theocharous T, Simon M. Mechanisms of cell cycle arrest and apoptosis in glioblastoma [J]. Biomedicines, 2022, 10(3): 564.
- [30] Li Y, Ma X L, Wang Y P, et al. *miR-489* inhibits proliferation, cell cycle progression and induces apoptosis of glioma cells via targeting SPIN1-mediated PI3K/AKT pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 435-443.
- [31] Zhou C Y, Liang A J, Zhang J Z, et al. Depleting ANTXR1 suppresses glioma growth via deactivating PI3K/AKT pathway [J]. Cell Cycle, 2023, 22(19): 2097-2112.
- [32] Wen N Y, Guo B F, Zheng H W, et al. Bromodomain inhibitor jql induces cell cycle arrest and apoptosis of glioma stem cells through the VEGF/PI3K/AKT signaling pathway [J]. Int J Oncol, 2019, doi: 10.3892/ijo.2019.4863.
- [33] Lu E Z, Gareev I, Yuan C, et al. The mechanisms of current platinum anticancer drug resistance in the glioma [J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(23): 1863-1869.
- [34] Afrashteh Nour M, Rahmati-yamchi M, Shimia M, et al. Emerging insights into the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and non-coding RNA-mediated drug resistance in glioblastoma [J]. Curr Mol Med, 2025, 25(6): 710-722.
- [35] Ji H Y, Lan Y F, Xing P P, et al. IL-18, a therapeutic target for immunotherapy boosting, promotes temozolomide chemoresistance via the PI3K/AKT pathway in glioma [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 951.
- [36] Li C, Feng S Y, Chen L. MSC-AS1 knockdown inhibits cell growth and temozolomide resistance by regulating *miR-373-3p*/CPEB4 axis in glioma through PI3K/Akt pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(2): 699-713.
- [37] Liu Z L, Chen H H, Zheng L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 198.
- [38] Wu Y Y, Wu Y N, Xia S C, et al. JMJD6-driven epigenetic activation of COL4A2 reprograms glioblastoma vascularization via integrin $\alpha 1 \beta 1$ -dependent PI3K/MAPK signaling [J]. Acta Neuropathol Commun, 2025, 13(1): 194.
- [39] Huang Y S, Zhu C C, Liu P, et al. L1CAM promotes vasculogenic mimicry formation by *miR-143-3p*-induced expression of hexokinase 2 in glioma [J]. Mol Oncol, 2023, 17(4): 664-685.
- [40] Wang B, Yu R Z, Zhang X Y, et al. Polo-like kinase 4 accelerates glioma malignant progression and vasculogenic mimicry by phosphorylating EphA2 [J]. Cancer Lett, 2025, 611: 217397.
- [41] Peng C H, Chen H M, Li Y W, et al. LRIG3 suppresses angiogenesis by regulating the PI3K/AKT/VEGFA signaling pathway in glioma [J]. Front Oncol, 2021, 11: 621154.
- [42] Jaworska M, Szczudło J, Pietrzyk A, et al. The Warburg effect: a score for many instruments in the concert of cancer and cancer niche cells [J]. Pharmacol Rep, 2023, 75(4): 876-890.
- [43] Udawant S, Litif C, Lopez A, et al. PI3K pathway inhibition with NVP-BE235 hinders glycolytic metabolism in glioblastoma multiforme cells [J]. Cells, 2021, 10(11): 3065.
- [44] Yang R, Wang M, Zhang G H, et al. POU2F2 regulates glycolytic reprogramming and glioblastoma progression via PDPK1-dependent activation of PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Cell Death Dis, 2021, 12: 433.
- [45] Wang K, Li J X, Zhou B T. KIAA0101 knockdown inhibits glioma progression and glycolysis by inactivating the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(2): 489-499.
- [46] Wang G, Fu X L, Wang J J, et al. Inhibition of glycolytic metabolism in glioblastoma cells by Pt3glc combined with PI3K inhibitor via SIRT3-mediated mitochondrial

- and PI3K/Akt–MAPK pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5888-5903.
- [47] Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, et al. Tumor microenvironment as a “game changer” in cancer radiotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3212.
- [48] Chen J N, Wu Q, Berglund A E, et al. Tumor-associated macrophages in glioblastoma: Mechanisms of tumor progression and therapeutic strategies [J]. *Cells*, 2025, 14(18): 1458.
- [49] Yang D P, Yang L J, Cai J L, et al. Phosphoinositide 3-kinase/Akt and its related signaling pathways in the regulation of tumor-associated macrophages polarization [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(10): 2469-2480.
- [50] Xue Z W, Liu J Z, Xing W C, et al. Hypoxic glioma-derived exosomal *miR-25-3p* promotes macrophage M2 polarization by activating the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 628.
- [51] Li D Q, Zhang Q, Li L, et al. β 2-microglobulin maintains glioblastoma stem cells and induces M2-like polarization of tumor-associated macrophages [J]. *Amer Ass Cancer Res*, 2022, 82(18): 3321-3334.
- [52] 上海市中西医结合学会神经外科专业委员会, “脑胶质瘤中西医结合临床诊疗专家共识 (上海)” 写作组. 脑胶质瘤中西医结合临床诊疗专家共识 (上海) [J]. *上海中医药大学学报*, 2023, 37(5): 1-10.
- Neurosurgery Professional Committee of Shanghai Association of Chinese Integrative Medicine, Writing Group of “Expert Consensus on Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Clinical Diagnosis and Treatment of Brain Glioma (Shanghai)”. Expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine clinical diagnosis and treatment of brain glioma (Shanghai) [J]. *Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med*, 2023, 37(5): 1-10.
- [53] Li W J, Du Q, Li X L, et al. Eriodictyol inhibits proliferation, metastasis and induces apoptosis of glioma cells via PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 114.
- [54] Xia J J, Li X, Yao J, et al. Mangiferin targets PFKFB3 to inhibit glioblastoma progression by suppressing glycolysis and PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Brain Res Bull*, 2025, 230: 111520.
- [55] 樊琼, 邓小渝, 傅继凡, 等. 黄芩苷通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对人胶质瘤细胞凋亡与自噬的影响 [J]. *中西医结合研究*, 2025, 17(4): 236-241.
- Fan Q, Deng X Y, Fu J F, et al. Effects of baicalin on apoptosis and autophagy of human glioma cells through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Res Integr Tradit Chin West Med*, 2025, 17(4): 236-241.
- [56] Yang Y, Song Y j, Nie Q B, et al. Baicalein inhibits invasion and promotes apoptosis in glioma cells through the PI3K/Akt pathway [J]. *J B.U.ON*, 2021, (2): 395-401.
- [57] Wang D, Wang Z J, Dai X D, et al. Apigenin and temozolomide synergistically inhibit glioma growth through the PI/AKT Pathway [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2024, 39(2): 125-132.
- [58] Wongkularb S, Limboonreung T, Tuchinda P, et al. Suppression of PI3K/Akt/mTOR pathway in chrysoeriol-induced apoptosis of rat C6 glioma cells [J]. *Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2022, 58(1): 29-36.
- [59] 陈建军, 常成, 宋晓圆, 等. 二氢杨梅素对胶质瘤细胞株 U87 增值凋亡及 PI3K/Akt 通路的影响 [J]. *中国药师*, 2019, 22(11): 1992-1997.
- Chen J J, Chang C, Song X Y, et al. Effects of dihydromyricetin on the apoptosis and PI3K/Akt pathway of glioma cell line U87 [J]. *China Pharm*, 2019, 22(11): 1992-1997.
- [60] Tang M, Deng H D, Zheng K L, et al. Ginsenoside 3 β -O-Glc-DM (C3DM) suppressed glioma tumor growth by downregulating the EGFR/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and modulating the tumor microenvironment [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 460: 116378.
- [61] Tang Q F, Cao H H, Tong N, et al. Tubeimoside-I sensitizes temozolomide-resistant glioblastoma cells to chemotherapy by reducing MGMT expression and suppressing EGFR induced PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B-mediated signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154016.
- [62] Xue Y Y, Lu Y Y, Sun G Q, et al. CN-3 induces mitochondrial apoptosis in glioma via Ros-mediated PI3K/AKT pathway [J]. *Pharmazie*, 2021, 76(5): 208.
- [63] Dong J H, Qian Y M, Zhang W, et al. Tenacissoside H repressed the progression of glioblastoma by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 968: 176401.
- [64] Zhang S, Lu Y Y, Li H, et al. A steroidal saponin from *Paris vietnamensis* (Takht.) reverses temozolomide resistance in glioblastoma cells via inducing apoptosis through ROS/PI3K/Akt pathway [J]. *BioScience Trends*, 2020, 14(2): 123-133.
- [65] Li T Y, Du Y, Wang M C, et al. Cytotoxic steroidal saponins containing a rare fructosyl from the rhizomes of *Paris polyphylla* var. *latifolia* [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7149.
- [66] Zhan Z X, Liu Z Q, Zhang C C, et al. Anticancer effects of OSW-1 on glioma cells via regulation of the PI3K/AKT signal pathway: A network pharmacology approach and experimental validation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front*

- Pharmacol, 2022, 13: 967141.
- [67] Chi G N, Xu D H, Zhang B Y, et al. Matrine induces apoptosis and autophagy of glioma cell line U251 by regulation of circRNA-104075/BCL-9 [J]. Chem Biol Interact, 2019, 308: 198-205.
- [68] Lei J M, Yang J B, Cheng S J, et al. Peimine induces apoptosis of glioblastoma cells through regulation of the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2024, 28(6): 447.
- [69] Yin H T, Hui-Lu, Yang J H, et al. Daurisoline suppress glioma progression by inhibiting autophagy through PI3K/AKT/mTOR pathway and increases TMZ sensitivity [J]. Biochem Pharmacol, 2024, 223: 116113.
- [70] Zheng X J, Li W, Xu H L, et al. Sinomenine ester derivative inhibits glioblastoma by inducing mitochondria-dependent apoptosis and autophagy by PI3K/AKT/mTOR and AMPK/mTOR pathway [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11): 3465-3480.
- [71] Ye T T, Chen R R, Zhou Y, et al. Salvianolic acid A (Sal A) suppresses malignant progression of glioma and enhances temozolomide (TMZ) sensitivity via repressing transgelin-2 (TAGLN2) mediated phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) pathway [J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 11646-11655.
- [72] Kundu M, Das S, Das C K, et al. Magnolol induces cytotoxic autophagy in glioma by inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. Exp Cell Res, 2023, 424(1): 113488.
- [73] Lee Y L, Loh J K, Ko H J, et al. 6-Gingerol overcomes TMZ resistance in GBM by suppressing EMT and cell migration via the PI3K/Akt/ β -catenin/c-Myc pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 159: 114908.
- [74] Şengelen A, Önay-Uçar E. Rosmarinic acid attenuates glioblastoma cells and spheroids' growth and EMT/stem-like state by PTEN/PI3K/AKT downregulation and ERK-induced apoptosis [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156060.
- [75] Chen X, Zhu M W, Zou X M, et al. CCL2-targeted ginkgolic acid exerts anti-glioblastoma effects by inhibiting the JAK3-STAT1/PI3K-AKT signaling pathway [J]. Life Sci, 2022, 311: 121174.
- [76] 刘诗明, 詹文刚, 李伟杰, 等. 常春藤皂苷元通过 PI3K/AKT 信号通路影响胶质瘤细胞凋亡的机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(8): 1279-1286.
Liu S M, Zhan W G, Li W J, et al. Study on the mechanism of hederagenin affecting glioma cell apoptosis via the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2025, 36(8): 1279-1286.
- [77] 王克, 范志刚, 包志军. DHA 对人脑胶质瘤 T98G 细胞迁移和侵袭的影响机制 [J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(2): 182-186.
- Wang K, Fan Z G, Bao Z J. The mechanism of DHA's effect on the migration and invasion of human glioma T98G cells [J]. Med Sci J Cent South China, 2024, 52(2): 182-186.
- [78] Fu H D, Wu S T, Shen H C, et al. Dihydroartemisinin inhibits EphA2/PI3K/Akt pathway-mediated malignant behaviors and vasculogenic mimicry in glioma stem cells [J]. Heliyon, 2025, 11(3): e42095.
- [79] Wang Z H, Ren L, Xu H, et al. Wilforol A inhibits human glioma cell proliferation and deactivates the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Acta Biochim Pol, 2023, doi: 10.18388/abp.2020_6327.
- [80] Chen H Q, Zhu T, Huang X J, et al. Xanthatin suppresses proliferation and tumorigenicity of glioma cells through autophagy inhibition via activation of the PI3K-Akt-mTOR pathway [J]. Pharmacol Res Perspect, 2023, 11(1): e01041.
- [81] Han M Y, An J S, Li S, et al. Isocucurbitacin B inhibits glioma growth through PI3K/AKT pathways and increases glioma sensitivity to TMZ by inhibiting *hsa-mir-1286a* [J]. Cancer Drug Resist, 2024, doi: 10.20517/cdr.2024.01.
- [82] Zhang Z S, Gao Z X, He J J, et al. Andrographolide sensitizes glioma to temozolomide by inhibiting DKK1 expression [J]. Br J Cancer, 2024, 131(8): 1387-1398.
- [83] 魏启明, 边俊莉, 刘湛. 丹参酮II_A通过 PI3K/AKT/ERK 信号通路对脑胶质瘤细胞增殖、凋亡、侵袭及迁移的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(8): 1665-1670.
Wei Q M, Bian J L, Liu Z. Effects of tanshinone II_A on proliferation, apoptosis, invasion and migration of glioma cells through PI3K/AKT/ERK signaling pathway [J]. Chin J Immunol, 2023, 39(8): 1665-1670.
- [84] Shimia M, Amini M, Ravari A O, et al. Thymoquinone reversed doxorubicin resistance in U87 glioblastoma cells via targeting PI3K/Akt/mTOR signaling [J]. Chem Biol Drug Des, 2024, 104(2): e14587.
- [85] 白敬洋, 桂志勇, 叶党华. 肉桂醛对神经胶质瘤 U251 细胞生物学行为的影响 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(9): 765-769.
Bai J Y, Gui Z Y, Ye D H. Effect of cinnamaldehyde on the malignant biological behavior of glioma U251 cells [J]. Chin J Clin Neurosurg, 2022, 27(9): 765-769.
- [86] Wang Z W, Wang C F, Fu J P, et al. Cinnamaldehyde downregulation of Sept9 inhibits glioma progression through suppressing hif-1 α via the Pi3k/Akt signaling pathway [J]. Dis Markers, 2022, 2022(1): 6530934.
- [87] Yang X B, Lu D, Sun Y F, et al. Network pharmacology and experimental verification reveal the mechanism of safranal against glioblastoma (GBM) [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1255164.

- [88] 路旭辉, 周玲, 郝玉梅. 川芎挥发油调控 PI3K/Akt 信号通路对胶质瘤细胞替莫唑胺耐药性的影响研究 [J]. 中国临床神经科学, 2025, 33(1): 10-18.
- Lu X H, Zhou L, Hao Y M. Impacts of volatile oil of Chuanxiong on temozolomide resistance in glioma cells by regulating the PI3K/Akt pathway [J]. Chin J Clin Neurosci, 2025, 33(1): 10-18.
- [89] Li Z Q, Zhang G S, Liu R Q, et al. Anti-glioma effects of ligustilide or n-butylphthalide on their own and the synergistic effects with temozolomide via PI3K/Akt signaling pathway [J]. OncoTargets Ther, 2023, 16: 983-994.
- [90] Zheng S X, Chen J P, Liang R S, et al. *Schizophyllum commune* fruiting body polysaccharides inhibit glioma by mediating ARHI regulation of PI3K/AKT signalling pathway [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 279: 135326.
- [91] 田仁富, 宁志丰, 陈治标. 岩白菜素通过下调 PI3K-AKT-mTOR 通路抑制恶性胶质瘤的恶性生物学行为 [J]. 转化医学杂志, 2023, 12(1): 6-10.
- Tian R F, Ning Z F, Chen Z B. Bergenin inhibits malignant biologic behaviour of glioblastoma through regulating PI3K-AKT-mTOR pathway [J]. Transl Med J, 2023, 12(1): 6-10.
- [92] 汤兆奇. 没药甾酮下调 EGFR/PI3K/AKT/NF- κ B 通路增强替莫唑胺抗脑胶质瘤细胞增殖作用研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2020.
- Tang Z Q. Guggulsterone downregulates EGFR/PI3K/AKT/NF- κ B pathway to enhance temozolomide anti-proliferative effect on glioma cells [D]. Nanjing: Nanjing Medicine University, 2020.
- [93] Tian Z, Sun C K, Liu J. Pelargonidin inhibits vascularization and metastasis of brain gliomas by blocking the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. J Biosci, 2022, 47(4): 64.
- [94] Ren F L, Wang Y H, He C Y, et al. The mechanism of *Bletilla striata* inhibiting glioma proliferation through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway based on network Pharmacology analysis [J]. Sci Rep, 2025, 15: 20415.
- [95] 王巧雪. 基于 PI3K/Akt/m-TOR 信号通路研究新藤黄酸诱导胶质瘤 U-87 细胞自噬的作用机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- Wang Q X. Mechanism of neogambogic acid-induced autophagy in glioma U-87 cells via PI3K/Akt/m-TOR signaling pathway [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2019.
- [96] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [97] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [98] 黄岚, 赵晓平, 范小璇, 等. 白花蛇舌草及其有效成分治疗脑胶质瘤作用机制研究进展 [J]. 江苏中医药, 2024, 56(6): 79-83.
- Huang L, Zhao X P, Fan X X, et al. Research progress on the mechanism of *Hedyotis diffusa* and its effective components in the treatment of glioma [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2024, 56(6): 79-83.
- [99] 李爽. 参芪扶正注射液抑制胶质瘤增殖、迁移作用及机制研究 [D]. 石河子: 石河子大学, 2024.
- Li S. Study on the inhibition of glioma proliferation and migration by Shenqi Fuzheng Injection and its mechanism [D]. Shihezi: Shihezi University, 2024.
- [100] Zhang X B, Shao X, Bao Q Q, et al. Integrated network pharmacology and experimental verification to reveal the role of Shezhi Huangling Decoction against glioma by inactivating PI3K/Akt-HIF1A axis [J]. Heliyon, 2024, 10(14): e34215.
- [101] Chen F, Cui J J, Jiang D C, et al. Antitumor mechanism of Kangliu pill on gliomas in mice through PI3K-Akt signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 307: 116252.
- [102] Sun G, Zhuang W, Lin Q T, et al. Partial response to Chinese patent medicine Kangliu pill for adult glioblastoma: A case report and review of the literature [J]. World J Clin Cases, 2021, 9(12): 2845-2853.
- [103] Li S, Zhu Z L, Chen Z J, et al. Network pharmacology-based investigation of the effects of Shenqi Fuzheng injection on glioma proliferation and migration via the SRC/PI3K/AKT signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 118128.
- [104] Xu H B, Chen X Z, Zhu S Y, et al. A study on molecular mechanism of Xihuang pill in the treatment of glioblastoma based on network pharmacology and validation *in vitro* and *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 323: 117675.
- [105] 于娟. 基于 PI3K/AKT 信号通路研究益气祛瘀解毒方对大鼠 C6 胶质瘤细胞的作用机制 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2022.
- Yu J. Mechanism of Yiqi Quyu Jiedu Formula on rat C6 glioma cells via PI3K/AKT signaling pathway [D]. Xianyang: Shaanxi University of Chinese Medicine, 2022.
- [106] 王维强, 陈广鸿, 叶晓莹, 等. 抗癌解毒开窍方通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 U87 胶质瘤细胞增殖与迁移的研究 [J]. 广州医科大学学报, 2021, 49(6): 1-5.
- Wang W Q, Chen G H, Ye X Y, et al. Anti-cancer Jiedu Kaiqiao Recipe inhibits proliferation and migration of U87 glioma cells via PI3K/Akt signaling pathway [J]. Acad J Guangzhou Med Univ, 2021, 49(6): 1-5.