

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.07.035

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250714.1730.003\(2025-07-15\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250714.1730.003(2025-07-15))

PI3K/Akt 通路在脑缺血再灌注损伤中的研究进展*

施嘉华¹,王凯华²,陈真珍¹,黄龙坚^{3△}

(1. 广西中医药大学, 南宁 530200; 2. 广西中医药大学附属国际壮医医院, 南宁 530200;

3. 右江民族医学院/广西高校右江流域特色民族药研究重点实验室, 广西百色 533000)

[摘要] 脑缺血再灌注损伤(CIRI)指大脑缺血部血流复通后加重机体损伤的现象,是缺血性脑卒中造成机体损伤的重要环节,基本机制包括自由基损伤、钙超载、炎症损伤等。目前临床上针对该损伤尚无特别有效的治疗方法。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路是一种通过激活 Akt 磷酸化来影响下游底物,从而调节细胞生长、分化、凋亡的经典细胞通路。研究表明,PI3K/Akt 通路参与调节机体内多种细胞程序性死亡方式,并且在抗 CIRI 的过程中有抗氧化应激和抗炎反应的作用。该文就近年来有关 PI3K/Akt 通路在调节 CIRI 中的研究进展进行综述,为基础及临床研究提供新的思路 and 参考。

[关键词] PI3K/Akt; 信号通路; 脑缺血再灌注损伤; 缺血性脑卒中

[中图分类号] R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)07-1729-05

Research progress on the PI3K/Akt pathway in cerebral ischemia-reperfusion injury*

SHI Jiahua¹, WANG Kaihua², CHEN Zhenzhen¹, HUANG Longjian^{3△}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530200, China; 2. International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530200, China; 3. Youjiang Medical University for Nationalities/Key Laboratory of Research on Characteristic Ethnic Medicines in the Youjiang River Basin of Guangxi Higher Education Institutions, Baise, Guangxi 533000, China)

[Abstract] Cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) is an important component of ischemic stroke, specifically referring to the phenomenon where reperfusion exacerbates tissue damage after the restoration of blood flow. The underlying mechanisms involve factors such as free radical damage, calcium overload, and inflammatory damage. Currently, there are no particularly effective treatments for this injury clinically. Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling is a classical cellular pathway that regulates downstream substrates through Akt phosphorylation to regulate cell growth, differentiation, and apoptosis. Studies have shown that PI3K/Akt is involved in regulating multiple forms of programmed cell death including apoptosis within the organism, and this pathway plays a role in antioxidant stress and anti-inflammatory responses during the process of combating CIRI. This review summarizes recent advances of PI3K/Akt pathway in CIRI regulation, this paper provides new ideas and reference for basic and clinical research.

[Key words] PI3K/Akt; signaling pathway; cerebral ischemia-reperfusion injury; ischemic stroke

缺血性脑卒中作为危害全球人类健康的重要疾病之一,是世界第三大致死原因,也是中国第三大致死原因。其损伤不仅表现为脑部血供减少后神经元的缺氧坏死,还体现在会进一步加重神经细胞、胶质细胞和神经内皮细胞损伤的血液再灌注损伤。磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)通路参与调控细胞增殖、凋亡、分化和炎症反应等多种细胞活动,是经

典的信号传导通路,有研究表明其与脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)密切相关。研究发现,该通路通过影响 CIRI 中的自噬、氧化应激环节和炎症反应等环节来减轻损伤^[1]。

1 PI3K/Akt 通路

自发现以来,PI3K/Akt 通路便成为医学界关注的主要热点之一,其在调控代谢、生长、转录及凋亡等多种细胞功能方面发挥重要作用。研究表明,PI3K/

* 基金项目:广西自然科学基金项目(2023GXNSFAA026404);广西自然科学基金面上项目(2021GXNSFAA196012);广西中医药大学校级科研项目(2021MS011);广西重点研发计划(桂科 AB24010222);广西壮族自治区中医药管理局自筹经费科研课题(GXZY20210103);广西壮族自治区南宁市良庆区科技基地专项(202211);广西中医脑病重点学科(GZXK-Z-20-14)。△ 通信作者, E-mail: huanglongjian@ymun.edu.cn。

Akt 通路不仅在癌症、心血管疾病、糖尿病中发挥作用^[2],它还参与调控多种 CIRI 的细胞死亡过程。自噬水平的高低与 CIRI 神经细胞损伤有密切关系。微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated proteins light chain 3, MAP1LC3, 简称 LC3)是细胞自噬的标识物之一, CIRI 后 LC3-II/LC3-I 比值和 苧氯素 1(Beclin-1)表达水平上调, HE 等^[3]发现骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-SCs)移植明显降低了 LC3-II/LC3-I 比值和 Beclin-1 表达水平且可提高由脑缺血再灌注引起的磷酸化 Akt(p-Akt)和 p-mTOR 的表达,并且这种移植可以通过激活 PI3K/Akt 通路减轻细胞自噬带来的损伤。

PI3K 家族中由 p85 和 p110 亚基构成的异二聚体 IA 类可被受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)或 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)激活,聚集至细胞膜上,将磷脂酰肌醇二磷酸[phosphatidylinositol (4, 5) bisphosphate, PIP2]磷酸化为 PIP3。PIP3 可招募含 Pleckstrin 同源结构域的蛋白如 Akt 和 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)至细胞膜上,进行下游信号传导^[4]。同时,磷酸酶和张力蛋白同系物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)和 II 型肌醇多磷酸 4-磷酸酶(inositol polyphosphate-4-phosphate type II B, INPP4B)可通过将 PIP3 去磷酸化负向调控 PI3K 通路^[5]。Akt 作为一种丝氨酸/苏氨酸激酶,有促癌和抗凋亡作用,可以直接磷酸化或信号网络调控细胞功能,其下游因子包括原癌基因家族中的 c-Myc 基因、核因子-E2 相关因子-2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor-1, HIF1)等。研究表明,高 Akt 活性细胞的抗氧化能力也强^[6],其主要通过促进还原型辅酶 II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的生成发挥抗氧化应激作用。Akt 还可以直接磷酸化 NAD 激酶(NAD kinase, NADK)的 Ser44、Ser46、Ser48 位点^[7],直接或间接调控线粒体和腺嘌呤三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)功能^[8],但具体机制尚未明晰。

2 CIRI

缺血性脑卒中是具有高发病率、高致残率和高死亡率的危险疾病,在脑卒中病例中缺血性脑卒中占 80%~85%^[9]。短期内脑缺血再灌注不会造成很大损伤,但长时间缺血、缺氧不仅会导致神经细胞内线粒体电子传递和呼吸链遭到破坏,还会导致细胞内游离钙离子(Ca^{2+})增多、细胞水肿甚至细胞结构被破坏等。大量研究表明,建立在缺血基础上的再灌注及供氧可能进一步恶化脑组织损伤^[10],其机制涉及兴奋性氨基酸介导的神经毒性^[11]、氧自由基引起的氧化应激^[12]、钙超载、能量代谢紊乱及炎症反应^[13]等。

缺血缺氧时为脑组织供能的葡萄糖和氧供给不

足,线粒体呼吸功能受限,ATP 生成减少,细胞膜上的钠离子(Na^{+})-钾离子(K^{+})-ATP 酶功能减弱,细胞渗透压改变,产生脑水肿。同时细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性增加,且 Ca^{2+} 的外流和摄取减少,导致细胞质 Ca^{2+} 增多,进而影响线粒体呼吸。另外,磷脂酶被激活后会分解膜磷脂,释放溶酶体酶引起细胞自溶。再灌注重新获氧后,作用于细胞膜的氧自由基生成白三烯(leukotriene, LT),LT 与补体系统激活产生的 C3 片段共同作用吸引并聚集大量中性粒细胞,发生呼吸爆发作用产生大量氧自由基进一步加重组织损伤。氧自由基可介导线粒体损伤,线粒体反应性肿胀,线粒体膜通透性增加,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)被激活后通过水解胶原蛋白与层粘连蛋白损伤神经血管基层,破坏血脑屏障(blood brain barrier, BBB)^[14]。脑缺血后,突触前膜谷氨酸的释放增加,突触间隙中的谷氨酸聚集和谷氨酸受体的激活导致 Ca^{2+} 过量流入神经细胞,从而导致细胞死亡或兴奋性毒性^[15]。

3 PI3K/Akt 通路参与调控脑 CIRI 的机制

近年来 PI3K/Akt 通路在脑卒中领域的研究颇多,一般认为 PI3K/Akt 通路通过抗细胞凋亡来保护细胞,也在氧化应激、细胞自噬和炎症反应等多种生物学过程中发挥作用。

3.1 抗细胞凋亡作用

细胞凋亡的途径有内源性细胞凋亡、外源性细胞凋亡和内质网应激等。细胞受到刺激后,线粒体外膜通透性增加,促进细胞色素 C(cyto-C)释放, cyto-C 激活半胱天冬氨酸蛋白酶(caspase)-9,再激活 caspase-3、6、7,从而导致细胞凋亡^[16]。B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)是一种抗凋亡蛋白,定位于线粒体外膜,它通过抑制促凋亡蛋白(如细胞凋亡调节因子 Bax 和 Bcl-2 拮抗因子 Bak)来维持线粒体膜的完整性,防止 cyto-C 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的释放,从而阻止凋亡信号的级联反应^[17]。有研究发现, Akt 被激活后,可以通过调节凋亡相关蛋白活化半胱天冬蛋白酶-3(cleaved-caspase-3)和凋亡调节因子 Bcl-2、Bax 的方式来抑制细胞凋亡^[18]。XU 等^[19]研究发现,当归多糖可以通过上调 PI3K/Akt 通路表达和 Bcl-2 表达,同时减少促凋亡蛋白表达来发挥神经保护作用。FAN 等^[20]则在体外研究绿原酸(chlorogenic acid, CGA)对人脑微血管内皮细胞 HBMEC 氧糖剥夺/再灌注(oxygen glucose deprivation/reperfusion, OGD/R)损伤后的治疗效果发现, CGA 可以有效抑制 OGD/R 造成的细胞死亡并促进血管生成,且进一步研究发现这种作用是主要通过调节 PI3K/Akt 通路抑制细胞凋亡来完成。

3.2 抗氧化应激作用

在 CIRI 损伤中脑部供氧供糖的恢复会产生大量的 ROS,而过量的 ROS 会破坏内源性氧化还原平衡,产生氧化应激损伤^[21]。而 PI3K/Akt 通路可以激活

相关抗氧化酶来抑制这种损伤。例如, Akt 能够激活 Nrf2, 从而上调抗氧化酶的表达, 包括谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等。这些酶能够清除过量的 ROS, 从而减轻伤害。ZHANG 等^[22]通过体内、体外实验研究发现葛根素对 CIRI 的神经保护作用是通过抑制 ROS 释放实现的。葛根素通过促进 PI3K 和 Akt 磷酸化, 使 Nrf2 进入细胞核, 进一步激活下游血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)等抗氧化酶表达来减轻氧化应激损伤。蒲天强等^[23]在对大鼠脑缺血再灌注机制的研究中加入了对抗氧化酶活性指标的分析, 他们对脑组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)、脑化学需氧量(chemical oxygen demand, COD)进行分析发现, 在使用 PI3K- α 抑制剂后, MDA、COD 表达水平升高, 从而得出结论: 在 CIRI 损伤中, PI3K/Akt 通路可以减轻氧化应激损伤从而实现神经保护作用。

3.3 抗细胞自噬作用

自噬是细胞通过溶酶体与自噬体融合降解细胞内蛋白和细胞器的过程。研究表明, 线粒体自噬是一种重要的选择性自噬。线粒体自噬清除损伤线粒体是细胞实现线粒体质量控制的主要途径, 用以防止 ROS 过度生成和神经元死亡^[24], 对维持细胞稳态至关重要。自噬受自噬相关基因(autophagy related gene, Atg)编码的 Atg 蛋白的调节。Atg13 蛋白和 RB1CC1/Atg17 蛋白形成的复合物与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合物 1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)相互作用, 参与自噬的初始阶段。细胞质中的 LC3-I 与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)结合, 脂化形成膜型 LC3-II 特异性标志物并附着于自噬体膜上。自噬体作为自噬诱导的对象, 在溶酶体水解酶的作用下被降解。PI3K- α 亚基抑制自噬, 而 PI3K- β 亚基促进自噬以响应 ROS。Akt 可以受 ROS 的影响增加活性来对抗自噬, 其通过激活自噬调节靶蛋白 mTORC1 并组织自噬基因表达来发挥作用。mTORC1 和 mTORC2 在中等 ROS 水平下抑制自噬, 但在高 ROS 水平下, mTORC2 可以通过自噬促进细胞衰老^[25]。李翔等^[26]通过慢病毒感染脑室的方法探究心肌素(myocardin)相关转录因子 A(myocardin-related transcription factor A, MRTF-A)诱导自噬从而缓解 CIRI 大鼠神经细胞损伤的机制。研究发现, 与注射空载慢病毒的模型组比较, 注射高表达 MRTF-A 慢病毒的高表达实验组大鼠神经功能评分、脑梗死体积和脑含水量较模型组降低, 而注射抑制 MRTF-A 表达慢病毒的抑制组以上几个指标均明显高于模型组。进一步研究发现, 高表达 MRTF-A 组的神经细胞超微结构中存在大量自噬溶酶体, 自噬相关蛋白表达水平明显高于模型组, mTOR、Akt 磷酸化水平明显低于模型组, 与自噬小体形成有关的 ULK1 磷酸化水平明显高

于模型组^[27], 说明在缺血区过表达 MRTF-A 可以通过 PI3K/Akt/mTOR/ULK1 通路诱导自噬并减轻 CIRI 损伤。李冰^[28]认为 miR-202-5p 不仅在心肌缺血再灌注中发挥保护作用, 在 CIRI 中也应该有类似作用。取 N2a 细胞进行 OGD/R 处理后发现过表达 miR-202-5p 可提高细胞存活率, 减小脑梗死面积, 抑制介导自噬途径的真核翻译起始因子 4E(eukaryotic initiation factor 4E, eIF4E)水平并降低自噬蛋白分子 LC3-II/LC3-I 比值。叉头框 O(forkhead box O, FoxO)类家族成员蛋白是一类在细胞内普遍表达的转录因子, 包括 FoxO1、FoxO3、FoxO4 和 FoxO6 等, 可以通过激活相关信号通路以维持细胞稳态^[29]。FoxO3 的分布和功能最广泛, 有研究发现 FoxO3 参与了 CIRI 的病理过程, 是 PI3K/Akt 通路的重要下游负调控转录因子^[30], 对机体损伤有缓解作用, 对 CIRI 有双向调节作用。DENG 等^[31]通过体内外实验发现 PI3K/Akt/FoxO3 通路可以通过激活自噬来抑制氧化应激介导的细胞死亡, 并且在 CIRI 中发挥关键作用, 这种作用通常是通过 Akt 激活 FoxO3 磷酸化来实现的。

3.4 抗炎反应作用

研究表明, 炎症与 CIRI 的发生、发展密切相关^[32]。CIRI 可诱导血管内皮细胞环氧化酶过度表达, 从而破坏血栓素 A2 和前列腺素 2 的平衡, 增加神经炎症反应, 引起血管源性脑水肿和神经元损伤。有研究发现灯盏乙素(scutellarin, Scu)具有神经保护作用, 可以促进 Nrf2 核转位、上调 HO-1 表达、增加 SOD 活性和抑制 ROS 产生。XIE 等^[33]发现 Scu 诱导的 Nrf2 核转位和核因子- κ B 失活伴随着体外和体内 p-Akt 水平的增加, 并且 PI3K/Akt 抑制剂可以阻断 Scu 对 Nrf2 核转位功能的促进作用。小胶质细胞是大脑中常见的免疫细胞, 在正常生理条件下参与维持中枢神经系统的稳态, 然而在脑缺血等病理状况下, 小胶质细胞会被刺激分化成促炎 M1 表型或者抗炎 M2 表型, 其产生的免疫调节因子与脑缺血的继发损伤或修复有较强的关联性。例如有研究发现 M1 型小胶质细胞促进脑缺血继发损伤, 而 M2 型小胶质细胞则帮助脑卒中后神经功能恢复^[34]。此外, 有研究发现自噬还通过调节小胶质细胞的激活和功能参与脑缺血再灌注的病理过程^[35], WANG 等^[36]推测可以干预小胶质细胞/巨噬细胞的表型转换从而调节 CIRI 中的炎症反应等环节。他们采用 I 型 PI3K 抑制剂 ZSTK474 干预雄性 C57BL/6 小鼠, 干预后与对照组比较, 缺血半暗带中小胶质细胞/巨噬细胞的数量明显减少, 表型转变为“恢复”的 M2 表型, 减少了炎症因子并减轻了炎症反应, 提升了小鼠模型的神经功能并减少了脑梗死面积。并且该研究发现使用该 PI3K 抑制剂干预后, Akt 和 mTORC1 的磷酸化水平降低, 但并未减少总蛋白水平, 以上现象可能是通过 PI3K/Akt/mTORC1 通路介导的。

4 结 语

缺血性脑卒中长期以来威胁人类健康,CIRI 是其中的重要致病环节,CIRI 的发病机制较为复杂,PI3K/Akt 通路在其中发挥了重要作用。通过对相关研究的梳理,PI3K/Akt 通路在 CIRI 中的作用机制逐渐清晰,其在调控神经细胞凋亡、抗氧化反应及血脑屏障完整性方面的重要性已被广泛证实。同时,该通路上下游的多个关键分子亦被提出为潜在的干预靶点。尽管已有诸多研究成果,但 PI3K/Akt 通路在 CIRI 的不同病理阶段、不同病理作用靶点中的精细调控机制仍有待深入探索。未来研究可以进一步聚焦于该通路在 CIRI 中的动态进展变化、上下游作用靶点及其与其他信号通路的交叉串扰研究。同时,也应当加强临床转化研究,推动其在临床治疗中的应用,为缺血性脑卒中治疗开辟新的方向。

参考文献

- [1] LIU T,LI X,ZHOU X,et al. PI3K/AKT signaling and neuroprotection in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Neural Regen Res*,2025,20(10):2758-2775.
- [2] ZHANG Y,TIAN Z,WAN H,et al. Deltonin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in correlation with modulation of autophagy and inflammation[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*,2020,16:871-879.
- [3] HE H,ZENG Q,HUANG G,et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation exerts neuroprotective effects following cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy via the PI3K/Akt pathway [J]. *Brain Res*,2019,1707:124-132.
- [4] GÖTTING I,JENDROSSEK V,MATSCHKE J. A new twist in protein kinase B/Akt signaling:role of altered cancer cell metabolism in Akt-mediated therapy resistance[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(22):8563.
- [5] MUKHERJEE R,VANAJA K G,BOYER J A,et al. Regulation of PTEN translation by PI3K signaling maintains pathway homeostasis [J]. *Mol Cell*,2021,81(4):708-723.
- [6] GOETTING I,LARAFI S,EUL K,et al. Targeting AKT-Dependent regulation of antioxidant defense sensitizes AKT-E17K expressing cancer cells to ionizing radiation[J]. *Front Oncol*,2022,12:920017.
- [7] CUI Z,ZHAO X,AMEVOR F K,et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases;SIRT1 as a potential mechanism[J]. *Front Immunol*,2022,13:943321.
- [8] KUK M U,LEE H,SONG E S,et al. Functional restoration of lysosomes and mitochondria through modulation of AKT activity ameliorates senescence[J]. *Exp Gerontol*,2023,173:112091.
- [9] WANG Y J,LI Z X,GU H Q,et al. China stroke statistics:an update on the 2019 report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases,China national clinical research center for neurological diseases,the Chinese stroke association,national center for chronic and non-communicable disease control and prevention,Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*,2022,7(5):415-450.
- [10] GUO X,LIU R,JIA M,et al. Ischemia reperfusion injury induced blood brain barrier dysfunction and the involved molecular mechanism[J]. *Neurochem Res*,2023,48(8):2320-2334.
- [11] NEVES D,SALAZAR I L,ALMEIDA R D,et al. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity [J]. *Life Sci*,2023,328:121814.
- [12] LOCHHEAD J J,RONALDSON P T,DAVIS T P. The role of oxidative stress in blood-brain barrier disruption during ischemic stroke: Antioxidants in clinical trials [J]. *Biochem Pharmacol*,2024,228:116186.
- [13] GÜLER M C,TANYELI A,AKDEMİR F N E,et al. An overview of ischemia-reperfusion injury:review on oxidative stress and inflammatory response[J]. *Eurasian J Med*,2022,54 (Suppl. 1):62-65.
- [14] XU X,CHEN M,ZHU D. Reperfusion and cytoprotective agents are a mutually beneficial pair in ischaemic stroke therapy:an overview of pathophysiology, pharmacological targets and candidate drugs focusing on excitotoxicity and free radical [J]. *Stroke Vasc Neurol*,2024,9 (4):351-359.
- [15] KOPPULA P,ZHUANG L,GAN B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer:ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. *Protein Cell*,2021,12(8):599-620.
- [16] KALONI D,DIEPSTRATEN S T,STRASSER A,et al. BCL-2 protein family:attractive targets

- for cancer therapy[J]. *Apoptosis*, 2023, 28(1): 20-38.
- [17] SPITZ A Z, GAVATHIOTIS E. Physiological and pharmacological modulation of BAX[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(3): 206-220.
- [18] CHEN J, JI Z, WU D, et al. MYBL2 promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis via PI3K/AKT and BCL2/BAX/Cleaved-caspase-3 signaling pathway in gastric cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 9148.
- [19] XU H, CHEN J, LIU W, et al. The effect of angelica sinensis polysaccharide on neuronal apoptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury via PI3K/AKT pathway[J]. *Int J Polym Sci*, 2021, 2021(1): 7829341.
- [20] FAN Y, LI Y, YANG Y, et al. Chlorogenic acid promotes angiogenesis and attenuates apoptosis following cerebral ischaemia-reperfusion injury by regulating the PI3K-Akt signalling [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1646-1655.
- [21] SU X T, WANG L, MA S M, et al. Mechanisms of acupuncture in the regulation of oxidative stress in treating ischemic stroke[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020(1): 7875396.
- [22] ZHANG Q, YAO M, QI J, et al. Puerarin inhibited oxidative stress and alleviated cerebral ischemia-reperfusion injury through PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1134380.
- [23] 蒲天强, 刘树改, 龙燕玲, 等. PI3K 通路发挥抗氧化应激在大鼠脑缺血/再灌注损伤保护机制探讨[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(11): 678-682.
- [24] HE J, LIU J, HUANG Y, et al. Oxidative stress, inflammation, and autophagy: potential targets of mesenchymal stem cells-based therapies in ischemic stroke[J]. *Front Neurosci*. 2021, 15: 641157.
- [25] 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.
- [26] 李翔. MRTF-A 诱导自噬缓解脑缺血再灌注大鼠神经细胞损伤[D]. 武汉: 武汉科技大学, 2020.
- [27] YANG Y, ZHU Y, ZHOU S, et al. TRIM27 co-operates with STK38L to inhibit ULK1-mediated autophagy and promote tumorigenesis[J]. *EMBO J*, 2022, 41(14): e109777.
- [28] 李冰. MiR-202-5p 下调 eIF4E 并减少自噬来保护脑缺血再灌注损伤的机制研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2021.
- [29] LINK W, FERREIRA B I. FOXO transcription factors: a brief overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2025, 2871: 1-8.
- [30] WANG X, ZHANG M, LIU J, et al. PI3K/AKT/FoxO3a signaling pathway mediates the neuro-protective effect of ginsenoside Rg1 against cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 174: 204-213.
- [31] DENG A, MA L, JI Q, et al. Activation of the Akt/FoxO3 signaling pathway enhances oxidative stress-induced autophagy and alleviates brain damage in a rat model of ischemic stroke [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2022, 101(1): 18-26.
- [32] LI J, DONG S, QUAN S, et al. Nuciferine reduces inflammation induced by cerebral ischemia-reperfusion injury through the PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 125: 155312.
- [33] XIE X, WANG F, GE W, et al. Scutellarin attenuates oxidative stress and neuroinflammation in cerebral ischemia/reperfusion injury through PI3K/Akt-mediated Nrf2 signaling pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 957: 175979.
- [34] LU W, WANG Y, WEN J. The roles of RhoA/ROCK/NF- κ B pathway in microglia polarization following ischemic stroke[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2024, 19(1): 19.
- [35] WANG Y, LEAK R K, CAO G. Microglia-mediated neuroinflammation and neuroplasticity after stroke[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 980722.
- [36] WANG P, HE Y, LI D, et al. Class I PI3K inhibitor ZSTK474 mediates a shift in microglial/macrophage phenotype and inhibits inflammatory response in mice with cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *J Neuroinflamm*, 2016, 13(1): 192.