

中药调控 PI3K/AKT 通路改善睡眠障碍及认知障碍的研究进展

陈婉毓, 黄莉莉, 卞宏生, 王艳艳, 于爽, 金阳

(黑龙江中医药大学药学院中药药理教研室, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 睡眠障碍与认知功能障碍是现代社会的常见共患病, 两者在病理机制存在密切关联。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路在神经保护、代谢调节及突触可塑性中发挥核心作用, 因此被视为干预此类疾病的重要靶点。近年研究发现, 中药单体、提取物及其复方能够通过激活 PI3K/AKT 通路, 改善睡眠与认知功能损害。本文在概述 PI3K/AKT 通路功能及其调控机制的基础上, 系统归纳了中药单体、提取物及复方通过调节该信号通路改善睡眠障碍和认知障碍的研究进展, 揭示其在共病治疗中的潜在作用, 为基于传统医学开发神经精神疾病联合疗法及中药新药研发提供理论依据。

关键词: PI3K/AKT 信号通路; 中药; 睡眠障碍; 认知障碍; 神经保护; 突触可塑性

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

Research progress on traditional Chinese medicine regulating PI3K/AKT pathway to improve sleep disorders and cognitive impairments

CHEN Wanyu, HUANG Lili, BIAN Hongsheng, WANG Yanyan, YU Shuang, JIN Yang

(Department of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

Abstract: Sleep disorders and cognitive dysfunction are common comorbid conditions in modern society, with a close association in their pathological mechanisms. The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (AKT) signaling pathway plays a central role in neuroprotection, metabolic regulation, and synaptic plasticity, thus being regarded as a key target for the intervention in such diseases. In recent years, studies have demonstrated that traditional Chinese medicine monomers, extracts, and their compound preparations can improve sleep and cognitive impairments by activating the PI3K/AKT pathway. On the basis of outlining the functions and regulatory mechanisms of the PI3K/AKT pathway, this paper systematically summarizes the research progress of traditional Chinese medicine monomers, extracts, and compound preparations in improving sleep disorders and cognitive impairments by regulating this signaling pathway, reveals their potential role in the treatment of comorbidities, and provides a theoretical basis for the development of combined therapies for neuropsychiatric diseases and the research and development of new Chinese medicines based on traditional medicine.

Key words: Phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B signal pathway; Traditional Chinese medicine; Sleep disorders; Cognitive dysfunction; Neuroprotection; Synaptic plasticity

睡眠障碍与认知功能障碍是现代社会的常见共患病, 其发病率逐年上升, 严重影响患者生活质

量并带来社会负担。Vanek 等^[1]研究发现, 超过半数的睡眠障碍患者伴有认知功能下降。失眠、睡眠

收稿日期: 2025-08-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(82003974); 黑龙江省自然科学基金项目(LH2022H086); 黑龙江省自然科学基金-联合引导(LH2019H106); 黑龙江省博士后科研启动基金(LBH-Q19057); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2025yjcx020)

通信作者: 金阳。E-mail: golden1027@139.com

呼吸障碍、睡眠节律紊乱及过度睡眠等不同类型的睡眠障碍,均可对认知功能产生负面影响。长期失眠可使大脑处于慢性应激状态,导致神经递质耗竭,降低警觉性和注意力,并损害记忆与执行功能^[2]。睡眠呼吸障碍患者在夜间反复出现呼吸暂停和低氧血症,间歇性缺氧可损伤大脑神经元,尤其是海马体和杏仁核等对缺氧敏感区域,进而引发注意力不集中、记忆力减退和执行功能下降等认知问题^[3]。认知障碍患者(如阿尔茨海默病、血管性痴呆等)也常伴随睡眠障碍。一方面,认知功能下降可影响睡眠调节中枢功能,导致睡眠-觉醒节律紊乱,表现为入睡困难、早醒和睡眠碎片化^[4];另一方面,患者常伴发的焦虑、抑郁等情绪问题也会加重睡眠障碍,形成恶性循环,进一步加速认知衰退^[5]。

目前,睡眠障碍与认知障碍的临床治疗仍存在一定局限性。传统治疗多采用单靶点药物,如苯二氮草类药物和部分抗抑郁药物,虽可短期改善睡眠,但长期使用易产生耐药性、依赖性,甚至加剧认知功能损害^[6]。近年来,中药通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路在改善睡眠与认知障碍方面的作用逐渐受到关注,但相关机制尚未得到系统梳理与整合。为此,本文系统检索近十年国内外核心期刊与数据库中的相关论文,围绕 PI3K/AKT 信号通路,梳理中药单体、提取物及复方通过调控该通路改善睡眠障碍与认知障碍的机制,旨在为此类疾病的整体治疗提供新思路,并为中药新药的研发提供理论参考。

1 PI3K/AKT 信号通路的生物学功能与调控机制

PI3K/AKT 信号通路是细胞内的关键通路之一,由 PI3K 及其下游的丝氨酸/苏氨酸激酶组成^[7]。该通路通过多种机制参与神经功能的调节:在细胞存活方面,通过抑制促凋亡蛋白(如 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 相关死亡促进因子)以及激活抗凋亡因子(如 B 细胞淋巴瘤/白血病-2),维持神经元和胶质细胞的数量与功能稳定;在能量代谢方面,通过激活葡萄糖转运蛋白和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 是一种广泛参与细胞信号传导的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,增强葡萄糖摄取与代谢^[8],为大脑活动提供能量支持;

在突触可塑性与学习记忆方面,通过磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,环磷酸腺苷反应元件结合蛋白等下游靶点,促进突触蛋白合成和树突棘重塑,参与长时程增强等过程^[9]。此外,该通路还通过抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 和调控抗氧化酶(如超氧化物歧化酶)活性,发挥缓解神经炎症和氧化损伤的作用。

近年研究发现,PI3K/AKT 通路活性与睡眠-觉醒周期及认知功能密切相关。该通路通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴活性以及 5-羟色胺、去甲肾上腺素等神经递质系统,参与昼夜节律的调控^[10],见图 1。同时,AKT 对 GSK-3 β (即糖原合成酶激酶-3 β ,前文提及的神经元信号调控关键激酶)的抑制作用可减少 tau 蛋白的过度磷酸化,而对 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)受体功能的调节则直接影响海马依赖性记忆的形成^[11-12],见图 2。临床研究显示,阿尔茨海默病、失眠障碍等疾病中常伴有 PI3K/AKT 信号通路的异常,提示该通路的稳态失衡可能是睡眠障碍与认知功能障碍共病的重要分子基础^[13-14]。

综上,PI3K/AKT 通路作为中药干预的重要靶点,通过调控神经细胞存活、大脑能量代谢、突触可塑性以及神经炎症与氧化应激等多个环节在维持睡眠-觉醒节律和认知功能中发挥核心作用。该通路的失调是阿尔茨海默病和睡眠障碍等疾病中睡眠与认知共病的关键机制之一。

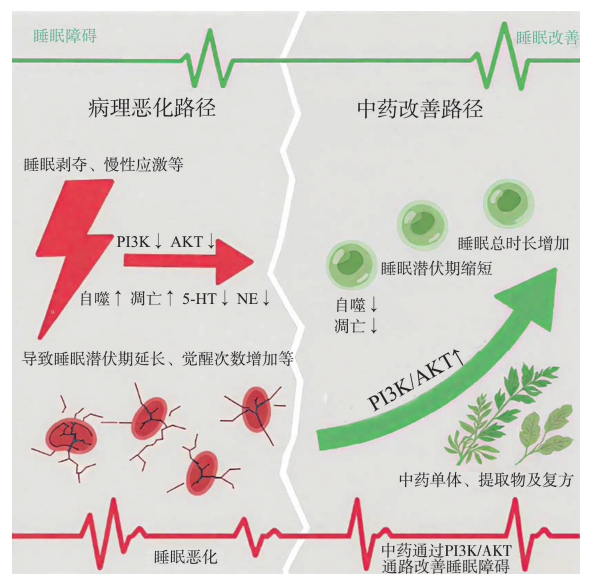


图 1 中药通过 PI3K/AKT 改善睡眠障碍的机制图
Figure 1 Mechanism by which traditional Chinese medicine ameliorates sleep disorders via the PI3K/AKT pathway

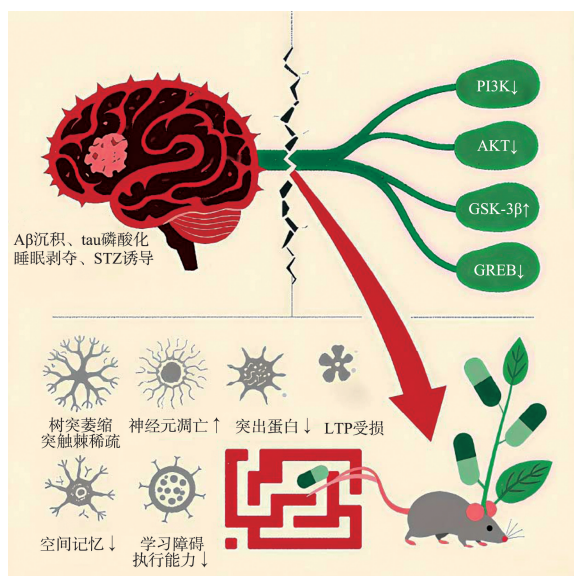


图2 中药通过PI3K/AKT改善认知障碍的机制图

Figure 2 Mechanism by which traditional Chinese medicine alleviates cognitive impairment via the PI3K/AKT pathway

2 PI3K/AKT 通路 与睡眠障碍和认知障碍的病理关联

随着对睡眠障碍与认知障碍发病机制研究的深入,PI3K/AKT 通路的核心调控作用日益凸显。研究表明,该通路在调节神经元活性、突触可塑性及神经网络稳定性方面具有关键作用^[9],而上述生理过程与睡眠障碍及认知障碍的发生、发展密切相关^[13-14]。

2.1 PI3K/AKT 通路失调在睡眠障碍中的作用

PI3K/AKT 信号通路作为调控细胞生长、增殖、分化及代谢的关键通路之一,在睡眠-觉醒周期的调节中具有重要作用^[15]。该通路可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴的节律性活动,影响机体的应激反应和睡眠质量^[16-17]。有研究表明,激活 PI3K/AKT 通路能够促进单胺类神经递质的释放,进而参与维持正常的睡眠-觉醒平衡^[18-19]。此外,该通路还可通过 mTOR 介导的突触重塑机制,调节神经元可塑性与功能,从而影响睡眠结构^[20-21]。在睡眠障碍动物模型中,PI3K/AKT 通路通常表现为活性降低,导致神经递质释放减少和突触功能受损,最终引发睡眠结构紊乱和睡眠质量下降^[22]。

2.2 PI3K/AKT 通路失调导致认知障碍的分子机制

PI3K/AKT 通路在维持认知功能方面具有多方面的保护效应,涉及神经保护、突触可塑性、炎症调节、自噬与凋亡等关键环节^[23]。该通路还能通过增强 NMDA 受体(即 N-甲基-D-天冬氨酸受体,前文中提及的兴奋性神经传递关键受体)功能,促进海

马区记忆的形成和巩固^[24-25]。在认知障碍相关模型中,PI3K/AKT 通路往往受到抑制,导致神经元存活能力降低、突触可塑性减弱以及记忆功能受损^[26],这些变化共同促成认知功能的显著衰退。

2.3 睡眠障碍介导的 PI3K/AKT 通路失调对认知功能的影响

睡眠障碍与认知障碍之间存在复杂的相互作用,PI3K/AKT 通路的失调被认为是二者形成恶性循环的重要机制。Cao 等^[27]研究表明,三七茎叶皂苷可以通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制异常自噬,从而减轻睡眠剥夺导致的小鼠海马神经元损伤,并改善其记忆功能障碍。杨正富等^[28]研究发现,中药可通过调节多个信号通路同步改善睡眠与认知功能,显示出独特的治疗优势。例如,临床常用失眠治疗药物乌灵胶囊,其主要成分乌灵菌粉在改善睡眠剥夺所致认知障碍方面亦表现出积极作用^[29]。这些研究为“睡眠障碍通过 PI3K/AKT 通路影响认知功能”的假说提供了动物实验层面的证据支持。相关研究显示,睡眠剥夺可导致小鼠海马区 PI3K/AKT 通路相关蛋白表达异常,并伴随认知行为测试成绩的显著下降^[10,30]。而通过药物或基因干预恢复该通路活性后,实验动物的认知损伤得到一定程度的逆转,进一步证实 PI3K/AKT 通路在睡眠相关认知障碍中的核心调控作用^[22]。

3 中药单体、提取物及复方通过 PI3K/AKT 通路改善睡眠障碍和认知障碍的干预策略

3.1 中药通过 PI3K/AKT 通路改善睡眠障碍

近年来,中药以其多成分、多靶点的作用特点,在睡眠与认知障碍研究领域备受关注。基于 PI3K/AKT 信号通路的干预策略成为其中的重要研究方向。该通路能够同时调控神经炎症、氧化应激等睡眠障碍与认知障碍共有的病理环节。研究表明,中药单体、提取物及复方通过激活或抑制 PI3K/AKT 通路,可有效改善睡眠质量并缓解认知损伤,体现出中药在多维度、系统性调节方面的独特优势^[31-32]。

3.1.1 中药单体与提取物的多靶点调控作用

中药单体及提取物在睡眠障碍治疗中具有独特优势,其核心机制在于以 PI3K/AKT 通路为调控主干,实现多靶点协同干预——既能精准调控通路关键节点,又可协同作用于睡眠障碍的多个

发病环节。

从具体作用机制来看,不同中药成分通过 PI3K/AKT 通路构建了多样化的调控网络。目前已报道的 PI3K/AKT 通路调控作用的中药单体及提取物包括三七茎叶皂苷、苦参醇提取、秫米提取物、白藜芦醇、川芎嗪、小檗碱、雷公藤红素、姜黄素等。例如,三七茎叶皂苷以 PI3K/AKT/mTOR 通路为核

心,通过抑制异常自噬与凋亡、改善心肌功能,间接恢复自主神经系统的平衡,形成“外周-中枢”联动的睡眠改善路径^[26];苦参醇提取物则主要调控该通路下游的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)信号,通过增强神经可塑性直接发挥抗失眠作用^[33]。见表 1。

表 1 通过调控 PI3K/AKT 通路改善睡眠障碍的中药单体和提取物

Table 1 Traditional Chinese medicine monomers and extracts for improving sleep disorders by regulating the PI3K/AKT pathway

中药	实验动物	造模方法	给药方式	作用与机制	参考文献
三七茎叶皂苷	C57BL/6 小鼠	改良多平台睡眠剥夺法 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	上调 p-PI3K、p-AKT 及 p-mTOR 水平以改善睡眠	[26]
苦参醇提取物	SD 大鼠	对氯苯丙氨酸诱导失眠 (急性睡眠剥夺)	静脉注射	上调 p-PI3K/PI3K 及 p-AKT/AKT 比例以改善失眠	[33]
秫米提取物	ICR 小鼠	对氯苯丙氨酸诱导失眠 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	调节 PI3K/AKT 及下游 NF- κ B 以改善失眠	[34]
白藜芦醇	大鼠	对氯苯丙氨酸诱导失眠 (急性睡眠剥夺)	口服给药	激活 PI3K/AKT 等信号通路以改善失眠	[35]
川芎嗪	SD 大鼠	—	腹腔注射	下调 IL-1 β 和 TNF- α 水平以改善睡眠	[36-37]
小檗碱	C57BL/6 小鼠	慢性束缚 (慢性睡眠剥夺)	—	上调 PI3K 和 Akt 水平并增加 BDNF 表达以改善睡眠	[38-39]
雷公藤红素	C57BL/6 小鼠	连续 72 h 睡眠剥夺 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	激活 PPARG/PTEN/PI3K/AKT 信号通路, 下调 PI3K 和 p-PI3K 水平以缓解睡眠障碍	[40]
姜黄素	BALB/cA 小鼠	改良平台水环境 (急性睡眠剥夺)	腹腔注射	上调 p-PI3K/PI3K 和 p-AKT/AKT 比例以改善睡眠	[41]

注:“—”表示未提及。

这些研究共同表明,中药单体及提取物对 PI3K/AKT 通路的调控并非简单的激活或抑制,而是依托其天然成分特性,实现对通路不同分支的有序干预。该特点既体现了天然产物“精准靶向”与“系统调节”的双重优势,也为阐释中药“一药多效”的作用机制提供了科学依据。

3.1.2 中药复方的协同放大效应

在 PI3K/AKT 通路调控中,中药复方凭借其多组分、多靶点的天然优势,通过各成分间的互补与协同,实现对睡眠障碍的精准干预,并显著增强整体疗效。

从具体机制来看,不同复方通过差异调节 PI3K/AKT 通路,形成了针对不同种类型睡眠障碍的多样化治疗策略。目前已报道的通过 PI3K/AKT 通路改善睡眠障碍的复方包括柴胡加龙骨牡蛎汤、交泰丸、消鼾利气颗粒、酸枣仁汤、黄连温胆汤、柴芩温胆汤、柴桂温胆定志汤、天王补心丹等。例如,交

泰丸与黄连温胆汤均聚焦于该通路的激活:前者主要通过抑制睡眠剥夺引发的炎症反应发挥作用^[42],后者则侧重于调节神经递质平衡^[43]。二者分别从病理损伤修复与神经功能调节两个方面不同层面改善睡眠。见表 2。

上述研究表明,中药复方对 PI3K/AKT 通路的调控并非单一成分的叠加,而是通过多成分协同作用实现“1+1>2”的增效作用。以消鼾利气颗粒为例,方中的麻黄碱可特异性抑制 PI3K β 亚型活性,减少气道平滑肌细胞的过度增殖;甘草酸通过下调 AKT1 磷酸化水平,抑制下游 NF- κ B 介导的炎症反应^[44],从而系统干预睡眠障碍的不同病理环节。此类多靶点协同机制不仅为中药“君臣佐使”配伍理论提供现代科学依据,也为突破单靶点药物的局限、推动中药复方的临床转化提供新思路。

表2 通过调控 PI3K/AKT 通路改善睡眠障碍的中药复方

Table 2 Traditional Chinese medicine monomers and extracts for improving sleep disorders by regulating the PI3K/AKT pathway

中药	实验动物	造模方法	给药方式	作用与机制	参考文献
交泰丸	雄性 SD 大鼠	环境噪声干扰睡眠剥夺法 (慢性睡眠剥夺)	灌胃给药	激活 PI3K/AKT 信号通路并且上调 PI3K 和 AKT 水平	[42]
黄连温胆汤	雄性 ICR 小鼠	对氯苯丙氨酸诱导失眠 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	激活 PI3K/AKT 信号通路, 上调 PI3K 和 AKT 水平以改善睡眠	[43]
消癰利气颗粒	SD 大鼠	阻塞性睡眠呼吸 暂停低通气综合征模型 (慢性睡眠剥夺)	灌胃给药	抑制 PI3K/AKT 信号通路的传导	[44]
柴胡加龙骨牡蛎汤	SD 雄性大鼠	改良多平台睡眠剥夺法 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	缩短睡眠潜伏时间、 延长睡眠持续时间, 改善失眠及伴发 不良情绪	[45-46]
酸枣仁汤	雌性 SD 大鼠	摘除卵巢建立模型 (慢性睡眠剥夺)	灌胃给药	上调 PI3K 上调和 AKT 水平以改善 失眠症状	[47]
柴苓温胆汤	—	—	—	通过多靶点、 多通路调控关键通路, 起到改善睡眠障碍的作用	[48]
柴桂温胆定志汤	临床患者	—	口服	激活 PI3K/AKT 通路, 下调 PI3K、AKT 和 IL-1 β 水平以改善睡眠	[49]
天王补心丹	昆明小鼠	多平台睡眠剥夺法 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	激活 PI3K/AKT/Nrf2 信号通路,上调 Nrf2、 HO-1 并下调 NF- κ B 水平以改善睡眠	[50]

注:“—”表示未提及。

3.2 中药单体、提取物及复方通过 PI3K/AKT 通路改善认知障碍

在认知障碍的复杂病理进程中,PI3K/AKT 通路发挥着关键作用,其异常激活或抑制可显著影响神经元存活、突触可塑性及神经递质传递,进而导致认知功能下降^[51]。中药凭借其多成分、多靶点、多途径的作用特点,为通过调控 PI3K/AKT 通路改善认知障碍提供了丰富且具有特色的干预策略。

3.2.1 中药单体及提取物的调控作用

中药单体与提取物作为中药药效的物质基础,具有化学结构明确、生物活性特异的特点,能够构建针对 PI3K/AKT 通路的精准调控体系。该类成分既可靶向通路关键节点进行精准干预,又能通过多靶点协同作用覆盖认知障碍的多种发病环节,体现“单分子-多靶点-整体网络”的独特优势。

在具体调控机制上,中药单体及提取物表现出对病理状态的适应性调节作用。目前已报道的

通过 PI3K/AKT 发挥调控作用的单体及提取物包括川续断皂苷、丹参酮 II A、三七茎叶皂苷、川芎嗪、丹参提取物、人参醇提取物、预知子提取物等。例如,川续断皂苷^[52]、丹参酮 II A^[10] 等成分通过激活通路的关键节点,在睡眠剥夺模型中促进神经发生,改善空间识别与学习记忆功能的退化,体现了该通路在“神经可塑性-认知功能”调节中的关键作用。见表 3。

以上研究共同表明,中药单体及提取物对 PI3K/AKT 通路的调控并非简单的“开关式”干预,而是依托其化学结构特异性与组分协同性,实现对通路关键节点、分支网络及相关病理机制的复合式调控。这种特性不仅为阐释中药“药效物质-作用靶点-临床效应”之间的关联提供了科学依据,也为认知障碍的多靶点药物研发提供了新思路,兼具单一成分的精准性与多组分的系统性优势。

表3 通过调控 PI3K/AKT 通路改善认知障碍的中药单体及提取物
Table 3 Traditional Chinese medicine monomers and extracts for improving cognitive impairments by regulating the PI3K/AKT pathway

中药	实验动物	造模方法	给药方式	作用与机制	参考文献
川续断皂苷	C57BL/6L 雄性小鼠	多平台睡眠剥夺法 (急性睡眠剥夺)	腹腔注射	激活 PI3K/AKT 通路, 抑制神经炎症, 改善睡眠剥夺小鼠的认知功能	[52]
丹参酮 II A	Wistar 雄性大鼠	多平台睡眠剥夺法 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	激活 PI3K/AKT 通路, 改善睡眠剥夺的大鼠学习记忆功能障碍	[10]
三七茎叶皂苷	C57BL/6 雄性小鼠	睡眠剥夺 48 h (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	激活 PI3K/AKT 和 mTOR 通路, 改善睡眠剥夺引起的认知障碍	[53]
川芎嗪	SD 大鼠	—	腹腔注射	激活 PI3K/AKT/mTOR 通路, 下调 IL-1 β 和 TNF- α 的表达以改善睡眠剥夺引起的认知障碍	[34-35]
丹参提取物	Wistar 雄性大鼠	多平台睡眠剥夺法 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	激活 PI3K/AKT 通路和 CNR1 通路, 改善睡眠剥夺引起的认知障碍	[54]
人参醇提取物	雄性 SD 大鼠	多平台睡眠剥夺法 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	抑制 PI3K/AKT 和 mTOR 通路, 改善睡眠剥夺引起的认知障碍	[55]
预知子提取物	SD 大鼠	卒中后失眠模型 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	抑制 PI3K/AKT 通路, 降低炎症反应以改善睡眠剥夺引起的认知障碍	[56]

注:“—”表示未提及。

3.2.2 中药复方的协同增效作用

中药复方是“君臣佐使”理论的具体实践,通过多味药材的科学配伍产生协同效应,在认知障碍治疗中展现出独特优势。其作用并非单一成分的简单叠加,而是通过对 PI3K/AKT 通路的多节点、多层次调控,实现对认知功能的整体改善。

从具体作用机制来看,不同复方根据其配伍特点和目标病理环节,形成了具有针对性的调控方式。目前已报道的通过 PI3K/AKT 通路改善认知功能的复方包括黑逍遥散、黄连温胆汤、固本健脑液、左归丸、安寐丹、天麻复方以及四君子汤等。例如,黑逍遥散^[57]与四君子汤^[58]分别针对肝郁、脾虚等中医证候特点,通过差异调控 PI3K/AKT 通路的关键节点,在相应的证候动物模型中有效改善认知功能,体现了中药复方“因证施治”的治疗特点。见表 4。

上述研究共同表明,中药复方对 PI3K/AKT 通路的调控体现了“配伍规律-分子机制-临床效应”的有机统一。以黄连温胆汤改善阿尔兹海默病相关认知障碍为例:方中黄连所含的黄连碱可能通过靶向激活胰岛素样生长因子-1,启动 PI3K/AKT 通路上游信号;茯苓中的茯苓多糖促进 PI3K 磷酸化,增强 p-PI3K 蛋白表达;半夏所含生物碱成分则能特异性作用于 AKT,提高 p-AKT/AKT 比值,从而协同增强该通路对神经元存活与突触可塑性的调控作用^[45]。这些成分在通路不同层级上的协同干预,共同促成了认知功能的整体改善。中药复方所展现的多靶点、多层次的作用特点,不仅为阐释中医“整体调节”理论提供了现代分子生物学证据,也为认知障碍的多靶点治疗策略开发,提供了基于复方配伍思想的创新范式。

表4 通过调控 PI3K/AKT 通路改善认知障碍的中药复方

Table 4 Traditional Chinese medicine compound formulas for improving cognitive impairments by regulating the PI3K/AKT pathway

中药	实验动物	造模方法	给药方式	作用与机制	参考文献
黑逍遥散	SD 大鼠	肝郁型失眠模型 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	调控 PI3K/AKT 信号通路, 改善肝郁型失眠大鼠 的认知功能	[57]
四君子汤	Wistar 大鼠	脾气虚证模型	灌胃给药	上调 PI3K/AKT 信号 通路以及下游的 BDNF 通路	[58]
黄连温胆汤	ICR 小鼠	对氯苯丙氨酸诱导失眠 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	激活 PI3K/AKT 信号通路,上调 GABA、PI3K 和上调 AKT 水平, 改善小鼠睡眠及认知障碍	[45]
固本健脑液	APP/PS1 小鼠	—	灌胃给药	上调 PI3K、AKT 和 mTOR 水平,改善睡眠- 觉醒昼夜节律紊乱	[59]
左归丸	SD 大鼠	多平台水环境法 睡眠剥夺 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	上调 PI3K/AKT 信号 通路相关蛋白和 Bcl-2 水平 并下调 Bax 水平以改善认知 激活 PI3K/AKT 信号	[60]
安寐丹	C57BL/6 雄性小鼠	睡眠剥夺 (急性睡眠剥夺)	灌胃给药	通路以及下游的 mTOR 通路, 改善睡眠剥夺小鼠 学习记忆能力	[61]
天麻复方	ICR 小鼠	慢性睡眠限制模型 (慢性睡眠剥夺)	灌胃给药	激活 PI3K/AKT 通路,上调 p-PI3K 和 CREB 磷酸化水平, 改善认知障碍	[62]

注:“—”表示未提及。

4 小结与展望

中药在调控 PI3K/AKT 通路过程中,最显著的特征在于其对睡眠与认知功能的整体性干预,这种干预并非针对单一功能的孤立调节,而是依托多成分协同形成的网络化调控模式,系统整合了通路的核心节点及其上下游关联信号。从作用机制来看,中药通过 PI3K/AKT 通路实现的“睡眠改善-认知提升”协同效应,本质上是源于对神经可塑性与神经稳态的双重优化:其多组分特性既能精准作用于与睡眠节律相关的通路节点,又可同步激活与认知功能相关的下游信号,促使两种生理功能在通路调控下形成良性循环^[63-64]。这一特点突破了单一靶点药物难以兼顾睡眠与认知共病的局限,充分体现了中药“整体调节”的治疗优势。

在临床应用层面,中药的优势进一步表现为疗效与安全性的良好平衡。相较于部分西药可能引发的不良反应,中药凭借多成分、多靶点的协同特性,普遍表现出不良反应少、适应证广泛、疗效持续稳定的特点^[65]。该优势与其对 PI3K/AKT 通路的调控逻辑高度契合:既避免了因单一靶点过度干预导致的生理失衡,又能通过多组分的动态平衡满足不同病理状态下的个体化治疗需求,为睡眠障碍与认知障碍共病的临床管理提供了更多样化的策略选择。

综上所述,本文系统梳理了睡眠障碍与认知障碍在病理机制上的关联性,以及中药单体与复方通过 PI3K/AKT 通路发挥的治疗作用。中药可通过激活 PI3K/AKT 通路,促进神经元能量代谢、维持神经细胞稳态、抑制神经炎症反应并增强突触可塑性,从而改善由睡眠剥夺等因素引起的认知功能障碍。然而,当前研究多聚焦于单一成分、单一通路或单一病症,对两病共患机制及中药整体干预效应的关注仍显不足。此外,中药活性成分的系统性解析尚不充分,PI3K/AKT 通路上下游的具体调控机制也有待深入探索。未来将应致力于阐明中药成分在该通路中的作用机制,明确其活性物质与作用靶点,为临床推广应用提供更安全有效的治疗策略与方案依据。

参考文献:

- [1] Vanek J, Prasko J, Genzor S, et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment [J]. *Sleep Med*, 2020, 72: 50-58. doi: 10.1016/j.sleep.2020.03.017
- [2] Kawai M, Hadi Hosseini SM, Buck C, et al. The impact of brain-systemic oxygenation coupling in sleep-disordered breathing on cognitive function in elderly [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1523. doi: 10.1038/s41598-024-84305-3
- [3] 韩芳, 陈宝元. 关注常见呼吸疾病的睡眠与睡眠呼吸问

- 题[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(6): 401-403.
- HAN Fang, CHEN Baoyuan. Recognize sleep disorder in patients with common respiratory diseases [J]. National Medical Journal of China, 2019, 99(6): 401-403.
- [4] Kuang H, Zhu YG, Zhou ZF, et al. Sleep disorders in Alzheimer's disease; the predictive roles and potential mechanisms [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(10): 1965-1972.
- [5] Kong JT, Zhou L, Li XL, et al. Sleep disorders affect cognitive function in adults: an overview of systematic reviews and meta-analyses [J]. Sleep Biol Rhythms, 2023, 21(2): 133-142.
- [6] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [7] Schultze SM, Hemmings BA, Niessen M, et al. PI3K/AKT, MAPK and AMPK signalling: protein kinases in glucose homeostasis [J]. Expert Rev Mol Med, 2012, 14: e1. doi: 10.1017/S1462399411002109
- [8] 迟毓婧, 李晶, 管又飞, 等. PI3K-Akt 信号传导通路对糖代谢的调控作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2010, 26(10): 879-885.
- CHI Yujing, LI Jing, GUAN Youfei, et al. PI3K/Akt signaling axis in regulation of glucose homeostasis [J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2010, 26(10): 879-885.
- [9] Tan B, Koşar B, Günaydın Türker B, et al. Akt activator SC79 prevents impaired subsequent LTP in the hippocampus of hypothyroid rats [J]. Exp Brain Res, 2025, 243(4): 83. doi: 10.1007/s00221-025-07025-8
- [10] 宋宛珊, 张怡博, 李非凡, 等. “失眠第一方”半夏秫米汤治疗失眠的作用机制研究进展 [J]. 国际中医药研究, 2024, 4(3): 6-9.
- SONG Wanshan, ZHANG Yibo, LI Feifan, et al. Research progress on the mechanism of “the first prescription of insomnia” Banxia Xiemi decoction in treating insomnia [J]. International Research in Chinese Medicine, 2024, 4(3): 6-9.
- [11] Najem D, Bamji-Mirza M, Yang Z, et al. A β -induced insulin resistance and the effects of insulin on the cholesterol synthesis pathway and a β secretion in neural cells [J]. Neurosci Bull, 2016, 32(3): 227-238.
- [12] Ma Z, Liu K, Li XR, et al. Alpha-synuclein is involved in manganese-induced spatial memory and synaptic plasticity impairments via TrkB/Akt/Fyn-mediated phosphorylation of NMDA receptors [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 834. doi: 10.1038/s41419-020-03051-2
- [13] Pan JY, Yao Q, Wang YK, et al. The role of PI3K signaling pathway in Alzheimer's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2024, 16: 1459025. doi: 10.3389/fnagi.2024.1459025
- [14] Mao JQ, Cheng L, Zhang YD, et al. Chinese formula Guben-Jiannao Ye alleviates the dysfunction of circadian and sleep rhythms in APP/PS1 mice implicated in activation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 335: 118696. doi: 10.1016/j.jep.2024.118696
- [15] 汪倩, 杨梅, 赵琦, 等. 中药干预 PI3K/AKT 信号通路防治非酒精性脂肪性肝病研究现状 [J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(9): 209-213.
- [16] Liu JW, Meng TW, Wang CJ, et al. Natural products for the treatment of depression: insights into signal pathways influencing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. Medicine, 2023, 102(44): e35862. doi: 10.1097/MD.0000000000035862
- [17] Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(5): 3106-3114.
- [18] Nakano N, Matsuda S, Ichimura M, et al. PI3K/AKT signaling mediated by G protein-coupled receptors is involved in neurodegenerative Parkinson's disease (Review) [J]. Int J Mol Med, 2017, 39(2): 253-260.
- [19] Sánchez-Alegría K, Flores-León M, Avila-Muñoz E, et al. PI3K signaling in neurons: a central node for the control of multiple functions [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): 3725.
- [20] 苏莉, 许亮, 郭涛, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在依达拉奉减轻老龄大鼠术后认知功能障碍中的作用 [J]. 中华麻醉学杂志, 2023, 43(4): 432-436.
- SU Li, XU Liang, GUO Tao, et al. The role of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in edaravone alleviating postoperative cognitive dysfunction in aged rats [J]. Chinese Journal of Anesthesiology, 2023, 43(4): 432-436.
- [21] 李瑞, 徐邦林, 周建芳, 等. 一种突触可塑性导致的觉醒-睡眠周期中突触强度变化和神经动力学转变 [J]. 物理学报, 2023, 72(24): 299-308.
- LI Rui, XU Banglin, ZHOU Jianfang, et al. A synaptic plasticity induced change in synaptic intensity variation and neurodynamic transition during awakening-sleep cycle [J]. Acta Physica Sinica, 2023, 72(24): 299-308.
- [22] 裴月娇, 刘慧敏, 昕宇, 等. miR-124 通过调控 PI3K/AKT 信号通路改善睡眠剥夺大鼠认知功能 [J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(2): 340-346.
- PEI Yuejiao, LIU Huimin, XIN Yu, et al. High expression of miR-124 improves cognitive function of sleep-deprived rats by modulating the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Journal of Southern Medical University, 2025, 45(2): 340-346.
- [23] 刘菲菲, 钟艳, 陈丽萍, 等. 中药调控 PI3K/Akt 信号

- 通路改善认知障碍的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(7): 281-289.
- LIU Feifei, ZHONG Yan, CHEN Liping, et al. Regulating PI3K/Akt signaling pathway by traditional Chinese medicine to improve cognitive impairment: a review[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(7): 281-289.
- [24] 杜嵩, 罗建红, 邱爽. NMDA受体依赖的神经元存活及保护作用的机制[J]. 浙江大学学报(医学版), 2011, 40(4): 440-445.
- DU Song, LUO Jianhong, QIU Shuang. Mechanism of NMDA receptor-dependent neuronal survival and neuroprotection[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2011, 40(4): 440-445.
- [25] Fabbrin SB, Girardi BA, de Lorena Wendel A, et al. Spermidine-induced improvement of memory consolidation involves PI3K/Akt signaling pathway[J]. Brain Res Bull, 2020, 164: 208-213.
- [26] Rai SN, Dilnashin H, Birla H, et al. The role of PI3K/Akt and ERK in neurodegenerative disorders[J]. Neurotox Res, 2019, 35(3): 775-795.
- [27] Cao Y, Li QL, Yang YB, et al. Cardioprotective effect of stem-leaf saponins from *Panax notoginseng* on mice with sleep deprivation by inhibiting abnormal autophagy through PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 694219. doi: 10.3389/fcvm.2021.694219
- [28] 杨正富, 宁姝焯, 李建梅, 等. 中药调控阻塞性睡眠呼吸暂停相关信号通路研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(10): 2058-2062.
- YANG Zhengfu, NING Shuyue, LI Jianmei, et al. Research progress in the regulation of obstructive sleep apnea related signaling pathways by [J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 35(10): 2058-2062.
- [29] 中华医学会心身医学分会, 乌灵胶囊临床应用专家共识组. 乌灵胶囊在心身相关障碍中的临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(6): 427-432.
- [30] 高微, 薛蓉. 海马 IGF-1/PI3K/Akt 信号通路在小鼠 REM 睡眠剥夺后认知功能损伤机制中的作用[C]//中国睡眠研究会第十一届全国学术年会论文集. 济南, 2019: 149. doi: 10.26914/c.cnkihy.2019.014472
- [31] 苏知君, 马省委, 姬爱熙, 等. 中药单味药、药对及复方治疗睡眠障碍的研究进展[J]. 中国现代中药, 2024, 26(1): 206-216.
- SU Zhijun, MA Shengwei, JI Aixi, et al. Research progress of single herbal medicine, Chinese medicine pairs, and compounds in treatment of sleep disorders [J]. Modern Chinese Medicine, 2024, 26(1): 206-216.
- [32] 杨震, 刘波. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在慢性睡眠剥夺后认知功能损伤中的相关机制研究[J]. 包头医学院学报, 2025, 41(2): 24-28.
- YANG Zhen, LIU Bo. The mechanism of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cognitive impairment after chronic sleep deprivation[J]. Journal of Baotou Medical College, 2025, 41(2): 24-28.
- [33] Wu YY, Yao CH, Zhang L, et al. *Sophora flavescens* alcohol extract ameliorates insomnia and promotes PI3K/AKT/BDNF signaling transduction in insomnia model rats[J]. Neuroreport, 2024, 35(5): 275-282.
- [34] 王娟, 吕辰子, 赵彩蓉, 等. 秫米提取物对失眠小鼠睡眠的改善作用及机制研究[J]. 中国药房, 2024, 35(3): 322-326.
- WANG Juan, LYU Chenzi, ZHAO Cairong, et al. Effects and mechanism of *Setaria italica* extract on improving sleep in insomnia mice [J]. China Pharmacy, 2024, 35(3): 322-326.
- [35] Zhu WW, Gong AL, Zhang B, et al. The chronobiological and neuroprotective mechanisms of resveratrol in improving sleep[J]. Mediators Inflamm, 2025, 2025: 4954030. doi: 10.1155/mi/4954030
- [36] 胡文静, 王建涛, 马惠, 等. 柴胡疏肝散治疗失眠的研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(15): 5690-5698.
- HU Wenjing, WANG Jiantao, MA Hui, et al. Research progress of Chaihu Shugan Powder in treating insomnia [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2025, 56(15): 5690-5698.
- [37] Li GM, Liu SS, Wang HL, et al. Ligustrazine ameliorates lipopolysaccharide-induced neurocognitive impairment by activating autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(6): 1711-1720.
- [38] 严雪, 周文月, 周森林, 等. 中药调节细胞因子水平治疗失眠研究进展[J]. 成都大学学报(自然科学版), 2024, 43(2): 120-129.
- YAN Xue, ZHOU Wenyue, ZHOU Senlin, et al. Research progress in treatment of insomnia by regulating cytokine levels in traditional Chinese medicine[J]. Journal of Chengdu University (Natural Science), 2024, 43(2): 120-129.
- [39] Tang YH, Su H, Nie KX, et al. Berberine exerts antidepressant effects in vivo and in vitro through the PI3K/AKT/CREB/BDNF signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 116012. doi: 10.1016/j.biopha.2023.116012
- [40] 赵红梅, 徐红丹, 赵静玉, 等. 雷公藤红素改善睡眠剥夺小鼠肝损伤的机制研究[J]. 中南药学, 2025, 23(4): 914-921.
- ZHAO Hongmei, XU Hongdan, ZHAO Jingyu, et al. Mechanism of celastrol in ameliorating liver injury in sleep-deprivation mice [J]. Central South Pharmacy,

- 2025, 23(4): 914-921.
- [41] 孙婷婷, 王琮民, 董静, 等. 姜黄素通过调节自噬改善睡眠剥夺小鼠认知功能及抑郁样行为的作用[J]. 职业与健康, 2025, 41(2): 177-180.
- SUN Tingting, WANG Congmin, DONG Jing, et al. Effect of curcuminon improving cognitive function and depressive like behavior in sleep deprived mice by regulating autophagy[J]. Occupation and Health, 2025, 41(2): 177-180.
- [42] Huang WY, Zou X, Lu FE, et al. Jiao-Tai-Wan up-regulates hypothalamic and peripheral circadian clock gene cryptochrome and activates PI3K/AKT signaling in partially sleep-deprived rats[J]. Curr Med Sci, 2018, 38(4): 704-713.
- [43] 陈欣宇, 邵晶, 李若然, 等. 黄连温胆汤调控 IGF-1/PI3K/Akt 信号通路对小鼠睡眠及认知障碍的影响[J]. 中外医学研究, 2025, 23(2): 149-153.
- CHEN Xinyu, SHAO Jing, LI Ruoran, et al. Effects of Huanglian Wendan decoction on sleep and cognitive impairment in mice by regulating IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2025, 23(2): 149-153.
- [44] 郭琦. 基于 PI3k/Akt 通路探讨消癆利气颗粒对间歇缺氧模式 OSAHS 大鼠的作用机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [45] 王琪. 柴胡加龙骨牡蛎汤改善围绝经期睡眠剥夺小鼠睡眠机制的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
- [46] 于洋, 李文忠, 于天洋, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗绝经综合征的效果与分子机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2025, 25(6): 992-1006.
- YU Yang, LI Wenzhong, YU Tianyang, et al. Exploration of active ingredients and molecular mechanisms of Chaihu jialonggu Muli decoction in treating menopausal syndrome based on network pharmacology and molecular docking[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2025, 25(6): 992-1006.
- [47] 邓元香, 彭雄, 贺婷. 酸枣仁汤调节 PI3K/AKT/BDNF 信号通路改善围绝经期大鼠失眠作用机制[J]. 陕西中医, 2024, 45(7): 897-901.
- DENG Yuanxiang, PENG Xiong, HE Ting. Action mechanism of Suanzaoren decoction regulates PI3K/AKT/BDNF signaling pathway to improve insomnia in perimenopausal rats[J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 45(7): 897-901.
- [48] 施华, 王蓉, 张永华. 基于网络药理学和分子对接探讨柴苓温胆汤治疗睡眠障碍的作用机制[J]. 中医临床研究, 2025, 17(5): 44-49.
- SHI Hua, WANG Rong, ZHANG Yonghua. The action mechanism of the Chaiqin Wendan decoction on sleep disorder based on network pharmacology and molecular docking [J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2025, 17(5): 44-49.
- [49] 刚丽丽, 曹云松, 龙迪和, 等. 柴桂温胆定志汤联合舍曲林对抑郁症患者血清单胺类神经递质和外周血单个核细胞 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(9): 1708-1712.
- GANG Lili, CAO Yunsong, LONG Dihe, et al. Effects of Chaigui Wendan Dingzhi decoction combined with sertraline on serum monoamine neurotransmitters and PI3K/Akt signal pathway of peripheral blood mononuclear cells in patients with depression[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22(9): 1708-1712.
- [50] 陈娟平, 彭圆, 洪学敏, 等. 基于 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路探讨天王补心丹加减对睡眠剥夺小鼠皮肤影响的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11): 120-128.
- CHEN Juanping, PENG Yuan, HONG Xuemin, et al. Mechanism of modified Tianwang Buxindan on skin of sleep-deprived mice through PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(11): 120-128.
- [51] 代晓鸽, 杨俊红. 中医药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗糖尿病脑病的研究进展[J/OL]. 中医学报, 2024: 1-8. (2024-08-06). <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20240805.1425.119>
- DAI Xiaoge, YANG Junhong. Research progress of treating diabetic encephalopathy by regulating PI3K/Akt signaling pathway with traditional Chinese medicine [J/OL]. Acta Chinese Medicine, 2024: 1-8. (2024-08-06). <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20240805.1425.119>
- [52] 王梅, 刘裕娥, 苏大鹏, 等. 川续断皂苷 VI 对睡眠剥夺小鼠神经发生及认知功能的改善作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(5): 733-740.
- WANG Mei, LIU Yu'e, SU Dapeng, et al. Study on the effect of asperosaponin VI on neurogenesis and cognitive function in sleep-deprived mice [J]. Natural Product Research and Development, 2023, 35(5): 733-740.
- [53] Cao Y, Yang YB, Wu H, et al. Stem-leaf saponins from Panax notoginseng counteract aberrant autophagy and apoptosis in hippocampal neurons of mice with cognitive impairment induced by sleep deprivation[J]. J Ginseng Res, 2020, 44(3): 442-452.
- [54] 李子恒. 丹参提取物通过激活 CNR1/PI3K/AKT 通路保护大鼠海马神经元, 改善睡眠剥夺导致的认知功能障碍[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [55] Lin HN, Xu YL, Xiong HZ, et al. Mechanism of action of Panax ginseng alcohol extract based on orexin-mediated autophagy in the treatment of sleep and cognition in aged sleep-deprived rats [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337 (Pt 2): 118907. doi: 10.1016/j.jep.2024.118907

- [56] 刘景峰, 宋伟伟, 李宝栋, 等. 预知子提取物对卒中后失眠模型大鼠海马 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中医导报, 2023, 29(9): 24-28.
- LIU Jingfeng, SONG Weiwei, LI Baodong, et al. Effect of Yuzhizi (fructus akebiae) extract on PI3K/Akt signaling pathway in hippocampus of post-stroke insomnia model rats [J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2023, 29(9): 24-28.
- [57] 刘佳敏, 王雅乐, 黄海, 等. 基于转录组学探讨黑逍遥散调控 PI3K/Akt 通路改善肝郁型失眠大鼠学习记忆能力的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16): 114-125.
- LIU Jiamin, WANG Yale, HUANG Hai, et al. Exploring mechanism of Hei Xiaoyaosan regulating PI3K/Akt pathway to improve learning and memory ability of insomnia rats with liver depression syndrome based on transcriptomics [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2025, 31(16): 114-125.
- [58] 白敏, 段永强, 虎峻瑞, 等. 基于 BDNF/PI3K/AKT 信号通路探讨四君子汤对脾气虚证大鼠学习记忆功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 22-25. doi: 10.13412/j.cnki.zyyj.2022.03.017
- BAI Min, DUAN Yongqiang, HU Junrui, et al. Effect of sijunzi decoction on learning and memory function of rats with piqixu syndrome based on BDNF/PI3K/AKT signaling pathway [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2022, 38(3): 22-25.
- [59] Mao JQ, Cheng L, Zhang YD, et al. Chinese formula Guben-Jiannao Ye alleviates the dysfunction of circadian and sleep rhythms in APP/PS1 mice implicated in activation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 335: 118696. doi: 10.1016/j.jep.2024.118696
- [60] 张颖, 舒庆, 刘家峰. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨左归丸改善大鼠睡眠剥夺所致认知障碍的分子机制[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(34): 6-9.
- ZHANG Ying, SHU Qing, LIU Jiafeng. Exploring the molecular mechanism of Zuogui pill in improving cognitive impairment caused by sleep deprivation in rats based on PI3K/Akt signaling pathway [J]. Clinical Research and Practice, 2021, 6(34): 6-9.
- [61] 刘汇真, 张旖旎, 陈雨萌, 等. 安寐丹通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控细胞自噬改善睡眠剥夺小鼠学习记忆水平[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(14): 1-9.
- LIU Huizhen, ZHANG Yini, CHEN Yumeng, et al. Improved learning and memory in sleep-deprived mice by anmeidans via cellular autophagy regulation through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2025, 31(14): 1-9.
- [62] Zhang YW, Chen F, Li XY, et al. Gastrodia elata, Polygonatum sibiricum, and Poria cocos as a functional food formula: cognitive enhancement via modulation of hippocampal neuroinflammation and neuroprotection in sleep-restricted mice [J]. Foods, 2025, 14(7): 1103.
- [63] 吴海源, 柴剑波, 于明, 等. 中医药调控 PI3K/Akt 信号通路防治精神分裂症的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 280-289.
- WU Haiyuan, CHAI Jianbo, YU Ming, et al. Prevention and treatment of schizophrenia by traditional Chinese medicine targeting PI3K/Akt signaling pathway: a review [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(8): 280-289.
- [64] Cao Y, Li QL, Zhou A, et al. Notoginsenoside R1 reverses abnormal autophagy in hippocampal neurons of mice with sleep deprivation through melatonin receptor 1A [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 719313. doi: 10.3389/fphar.2021.719313
- [65] 纪文慧. 分消走泄兼疏肝利胆法治疗抑郁症的临床研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2024.

(编辑: 郑潇)