

[综述]

中药调控 PI3K/Akt 信号通路抗消化道肿瘤作用机制研究进展

汪程敏¹, 张晓青², 李东东^{3*}, 刘培民^{3*}

(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450053; 2. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052; 3. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002)

摘要: 消化道肿瘤因侵袭性强、起病隐匿, 常导致患者预后差、死亡率高, 严重威胁生命健康。PI3K/Akt 信号通路在食管癌、胃癌、肝癌等消化道肿瘤中普遍存在基因突变, 而且与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、自噬、血管生成等恶性生物学行为密切相关, 故靶向 PI3K/Akt 信号通路的小分子抑制剂开发已成为消化道肿瘤治疗领域的研究热点。现代药理研究表明, 中药在消化道肿瘤治疗中展现出显著效果, 故本文总结中药活性成分及其复方干预 PI3K/Akt 信号通路抗消化道肿瘤作用机制, 以期对相关临床防治提供新的理论依据与干预策略。目前已发现, 红景天苷、款冬花多糖、乌药内酯、大黄酸、青藤碱、滨蒿内酯等中药活性成分, 以及滋阴化痰方、健脾消癌方、养阴化癥解毒方等中药复方能通过降低 PI3K、Akt、p-PI3K、p-Akt 等蛋白表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路异常激活, 进而阻滞消化道肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭, 并诱导其凋亡。

关键词: 中药; 活性成分; 复方; 消化道肿瘤; PI3K/Akt 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)09-2990-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.09.019

消化道肿瘤是全球高发病率、高致死率的恶性疾病^[1], 在我国同样位居恶性肿瘤前列, 负担巨大^[2]。目前, 临床治疗消化道肿瘤主要依赖手术、放化疗、免疫治疗与靶向治疗, 但不良反应明显, 而且易产生耐药, 导致患者预后不佳、生存率提升困难, 因此, 开发高效低毒、能克服耐药的新型相关药物已成为临床亟需。

磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt) 信号通路是调控细胞生存、增殖、代谢的关键枢纽, 近年来研究表明, 该信号通路在消化道肿瘤中普遍异常激活, 并通过促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、上皮间质转化、药物外排等机制, 从而在肿瘤进展和耐药形成中发挥核心作用^[3]。中药在肿瘤综合治疗中显示出独特优势, 可改善术后体质, 减轻放化疗不良反应, 逆转耐药, 调节患者情绪, 从而提升生活质量。现代药理研究发现, 多种中药活性成分及复方通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活, 进而阻滞消化道肿瘤细胞恶性行为并诱导凋亡。本文总结中药活性成分及复方干预 PI3K/Akt 信号通路抗消

化道肿瘤的研究进展, 重点剖析其作用靶点与分子机制, 并指出现有研究不足, 以期对相关临床治疗策略优化及新药研发提供参考依据。

1 PI3K/Akt 信号通路概述

PI3K/Akt 信号通路是细胞内重要的信号传导通路之一, 与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。PI3K 可将磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, PIP2) 磷酸化为磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, PIP3), 后者与 Akt 结合, 促进 Akt 的募集与活化, 进而调控下游多种细胞生物学过程^[4]。

PI3K 属于脂质激酶家族, 根据结构特征可分为 I 类、II 类、III 类。其中, I 类 PI3K 在肿瘤研究中最广泛, 是由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成的异源二聚体, 在生长信号刺激下可发挥脂质磷酸化功能^[5]。Akt 作为该信号通路的核心效应分子, 在多种肿瘤中因基因突变或过表达而异常激活, 参与调控血管生成、细胞存活、肿瘤形成等关键环节, 它存在 3 种亚型——Akt1、Akt2、Akt3, 各亚型的畸变与多种恶性肿瘤的复发及耐药性密切

收稿日期: 2026-01-04

基金项目: 国家自然科学基金(82204981); 河南省中医药科学研究专项课题(2021JDZX2002, 20-21ZY2115); 河南省中医院博士科研基金(2022BSJJ08, 2023BSJJ02, 2024BSJJ05)

作者简介: 汪程敏(1998—), 女, 硕士在读, 从事中医药防治恶性肿瘤研究。E-mail: 1023127578@qq.com

*** 通信作者:** 李东东(1989—), 男, 博士, 主治医师, 从事中医药防治恶性肿瘤临床、基础研究。E-mail: dongdongli2018@126.com
刘培民(1973—), 男, 博士, 主任医师, 从事中医药防治恶性肿瘤临床、基础研究。E-mail: lpm202302@163.com

相关,其中 Akt1 扩增常见于乳腺癌和胃癌,Akt2 扩增多见于肝细胞癌、结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌,Akt3 扩增主要见于三阴性乳腺癌和黑色素瘤^[6-7]。

在信号传导过程中,PI3K 在接受受体酪氨酸激酶(tyrosine kinase receptor, RTK)或 G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)的活化信号后,与相应受体结合而被激活,进而催化 PIP3 生成。PIP3 一方面促进 Akt 向细胞膜募集并使其磷酸化激活,另一方面促使 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)磷酸化 Akt 的活化环。活化的 Akt 可通过磷酸化下游多种底物发挥生物学效应,包括 B 淋巴细胞瘤-2 相关启动子(Bcl-xL/Bcl-2 associated death promoter, Bad)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、叉头框蛋白(forkhead box protein, FoxO)等,从而抑制细胞凋亡,促进肿瘤细胞存活^[8]。

2 PI3K/Akt 信号通路和消化道肿瘤

PI3K/Akt 信号通路是胃癌、结直肠癌、胰腺癌等多种消化道肿瘤的重要调控通路,其异常激活不仅增强肿瘤致癌性,还参与介导化疗耐药性的产生^[9]。该信号通路在消化道肿瘤中的作用机制主要涉及 5 个方面。

其一,调节细胞周期进程。细胞周期的有序运行依赖于 DNA 复制、细胞分裂与增殖等多重信号传递机制的协调配合,其中 G₁ 期、S 期及 G₂/M 期为 3 个关键检查点,上述节点的紊乱可导致肿瘤细胞分裂失控与过度增殖。周期蛋白 D1(cyclin D1)是驱动细胞从 G₁ 期向 S 期转变的核心细胞周期蛋白,在食管癌、胃癌、胰腺癌等恶性肿瘤中常发生扩增及过表达^[10],而活化的 Akt 可通过调控 cyclin D1 表达来启动细胞 DNA 复制,从而推动细胞周期进程。

其二,诱导肿瘤细胞凋亡。活化的 Akt 可通过磷酸化 Bad、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase) -9、Caspase-3,抑制凋亡复合体的形成,阻断 Caspase 级联反应,进而抑制肿瘤细胞凋亡,促进其存活^[11]。

其三,促进细胞迁移与侵袭。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞向间充质细胞转分化的生物学过程,与肿瘤侵袭和转移密切相关,其主要特征表现为上皮标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达缺失,以及间充质标

志物 N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)表达升高^[12]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) -2 和 MMP-9 属于 MMPs 家族,在炎症反应、肿瘤侵袭、转移中发挥关键作用,并深度参与了 EMT 进程^[13]。活化的 Akt 可通过调控 E-cadherin、N-cadherin、MMP-2、MMP-9 蛋白表达,从而增强肿瘤细胞迁移、侵袭能力。

其四,调节细胞自噬。细胞自噬在肿瘤发生的早期阶段表现为抗肿瘤作用,而在癌变进展及晚期阶段可能促进肿瘤发展。PI3K/Akt/mTOR 信号通路是调控自噬的经典途径,活化的 PI3K 通过磷酸化 Akt,激活自噬负性调控蛋白 mTOR,进而以泛素化途径抑制细胞自噬。此外, Akt 也可通过直接诱导 cyclin D1 磷酸化来触发自噬^[14]。

其五,促进肿瘤组织血管生成。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)与多种实体瘤细胞的增殖、侵袭、转移、血管生成、抗凋亡密切相关,EGFR 过表达的胰腺癌患者往往预后较差,它可通过调节 Ras 蛋白的二聚化刺激肿瘤生长,进而诱导级联反应激活 PI3K/Akt 信号通路^[15]。研究显示,在食管癌、胃癌、肝癌、胆囊癌、胰腺癌、结直肠癌中,PI3K/Akt 信号通路相关基因[如 *PIK3CA*、*PIK3R1*、*PIK3R2*、*Akt1*、*Akt2*、磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)]均存在基因突变^[16]。因此,开发靶向 PI3K/Akt 信号通路的抑制剂对消化道肿瘤的治疗具有重要临床意义。

3 中药调控 PI3K/Akt 信号通路抗消化道肿瘤作用机制

3.1 活性成分

3.1.1 黄酮类 该类化合物的抗肿瘤作用源于其抗氧化、抗炎等药理活性,以及参与调控细胞增殖、分化、迁移、血管生成等生物学过程^[17]。黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一种重要的细胞内信号传导酶,在多种晚期肿瘤中过表达,与细胞周期调控密切相关,并可激活 PI3K/Akt 等下游信号通路^[18]。

黄芩素是黄芩干燥根茎中的黄酮类化合物,可通过调节多种信号通路来发挥抗肿瘤作用。研究显示,在 FAK 过表达的胃癌细胞 HGC-27 中,Vimentin、Snail、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-FAK/FAK 蛋白表达升高,E-cadherin 蛋白表达降低;经黄芩素干预后,上述蛋白表达变化均被逆转,表明它可通过介导 FAK 调控 PI3K/Akt 信号通路,从而抑制胃

癌细胞增殖^[19]。

槲皮素是从槲皮等中药中提取的天然黄酮类化合物，具有抗血小板聚集、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等药理活性。研究发现，槲皮素处理肝癌细胞 BEL-7402 后，Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、cleaved-Caspase-3、PTEN 蛋白表达升高，p-PI3K、p-Akt、cyclin D1、B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 蛋白表达降低，提示它可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活，从而诱导肝癌细胞凋亡^[20]。

高良姜素来源于高良姜，具有抗炎、抑菌、抗氧化应激、抗衰老、抗肿瘤等药理活性。在高良姜素干预二乙基亚硝胺诱发的大鼠肝癌模型中，PTEN、Caspase-9 蛋白表达升高，PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达降低，表明它可抑制肝癌细胞侵袭与转移^[21]。

细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 及其信号通路与肿瘤细胞的生长、迁移及侵袭密切相关。聚 ADP 核糖聚合酶 (poly-ADP ribose polymerase, PARP) 是重要的 DNA 修复酶，在 DNA 损伤修复、细胞凋亡过程中发挥关键作用，同时也是 Caspase 的切割底物。厄洛替尼是一种受体酪氨酸激酶抑制剂，作为 EGFR 拮抗剂可抑制胰腺癌肿瘤细胞增殖^[22]。山柰酚来源于山柰根茎，具有神经保护、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用，可升高 Bax、cleaved-Caspase-9、cleaved-PARP 表达，降低 p-Akt、p-ERK1/2、p-EGFR、Bcl-2 表达，并且它与厄洛替尼联用时对肿瘤细胞的抑制效果增强。综上所述，山柰酚可通过抑制 EGFR 表达，降低 PI3K/Akt 信号通路活性，从而增强厄洛替尼对胰腺癌的干预作用^[23]。

漆黄素是从木腊树中提取的黄酮类化合物，具有神经保护、抗炎、抗氧化等作用。人胰腺癌细胞系 PANC-1、Patu-8988 经漆黄素干预后，cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-8、cleaved-PARP 蛋白表达升高，PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达降低，表明它可通过靶向 PI3K/Akt/mTOR 信号通路并抑制其活性，从而促进胰腺癌细胞凋亡^[24]。

灯盏花素是灯盏花主要天然提取物，具有血管保护、抗炎、抗氧化、抑制肿瘤转移和增殖等作用。Western blot 实验显示，灯盏花素作用于结直肠癌细胞 HCT116、SW480 时，p-PI3K、p-Akt、N-cadherin 蛋白表达降低，E-cadherin 蛋白表达升高。PI3K/Akt 激活剂 740Y-P 可逆转灯盏花素对结直肠癌细胞的作用，进一步证实它通过调控 PI3K/Akt

信号通路来抑制结直肠癌细胞迁移与侵袭^[25]。

3.1.2 苷类 红景天苷是从红景天中提取的该类化合物，可通过诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期及下调相关信号通路来抑制胃癌细胞生长^[26]。研究显示，红景天苷作用于人胃癌细胞株 AGS 后，促凋亡蛋白 Bax、cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9、cleaved-PARP 表达升高，p-PI3K、p-Akt 及抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低，提示它可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路活化，从而促进胃癌细胞凋亡^[27]。

龙胆苦苷是从龙胆草中提取的环醚萜苷类化合物，具有保肝利胆、抗炎镇痛、抗氧化、抗肿瘤等作用。龙胆苦苷作用于胃癌细胞 AGS、HGC27 后，cleaved-Caspase-3、cleaved-PARP、Bax、细胞色素 C (cytochrome C, cyt C) 蛋白表达升高，EGFR、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低，表明它可通过抑制 EGFR 表达来调节 PI3K/Akt 信号通路，从而影响胃癌的恶性进展^[28]。

重楼皂苷 I 是从重楼中分离纯化的皂苷类化合物，具有化疗增敏、逆转耐药、抑制肿瘤增殖等作用。Western blot 实验显示，重楼皂苷 I 作用于人肝癌细胞 HCCLM3 后，MMP-2、MMP-9、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低，表明它通过调控 PI3K/Akt 信号通路来发挥抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用^[29]。

3.1.3 多糖类 近年来，从动植物、海藻、菌类等天然来源中分离得到的该类化合物具有抗炎、免疫调节、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性，正受到广泛关注^[30]。

款冬花多糖是从款冬花中提取的多糖类化合物，具有抗炎、抗氧化、抗血小板聚集、神经保护、抗肿瘤等药理活性。刘宜峰等^[31]研究发现，款冬花多糖作用于食管癌细胞 Eca109 后，微小 RNA-99a (microRNA-99a, miR-99a) 表达升高，MMP-2、MMP-9、cyclin D1、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低。miR-99a 作为多种肿瘤的抑癌因子，其高表达可抑制肿瘤细胞增殖，并降低 cyclin D1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达，而 miR-99a 低表达可逆转款冬花多糖对 p-PI3K、p-Akt 蛋白的调控作用。综上所述，款冬花多糖可通过调控 miR-99a 抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活，从而抑制食管癌的恶性进展。

党参多糖是从党参中分离提取的多糖类化合物，广泛应用于抗肝癌及免疫调节。它作用于人肝癌细胞 HepG2 后，PI3K、p-Akt、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达降低，E-cadherin 蛋白表达升高，并呈浓

度依赖性，而 PI3K/Akt 激活剂 740Y-P 可逆转上述效应。综上所述，党参多糖可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路活化，进而抑制肝癌细胞的增殖与迁移能力^[32]。

灵芝多糖来源于灵芝，具有阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡等药理作用。它可呈浓度依赖性地抑制 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达，进而抑制肝癌细胞 SK-HEP-1、Huh-7 的增殖^[33]。

3.1.4 内酯类 天然或合成的该类化合物均具有广泛的生物活性，包括抗炎、抗微生物、抗肿瘤等特性^[34]。Xu 等^[35]研究发现，从中药中提取的乌药内酯处理人胰腺癌细胞系 ASPC-1、BXPC-3、CFPAC-1、SW-1990 后，Bax、cleaved-PARP-1 蛋白表达升高，p-PI3K、p-Akt、Bcl-2、Caspase-3、PARP-1 蛋白表达降低，而加入 PI3K/Akt 激活剂 YS-49 可逆转它对 p-PI3K、p-Akt 的抑制作用。综上所述，乌药内酯可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路，进而抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移与侵袭。

3.1.5 醌类 该类化合物主要通过调控 PI3K/Akt、Ras/丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）、Janus 激酶（Janus kinase, JAK）/信号转导与转录激活因子（signal transducer and activator of transcription, STAT）等信号通路，从而抑制肿瘤血管生成、转移与侵袭^[36]。β-羟基异戊酰基-紫草素可从增强细胞毒性、减少肿瘤细胞侵袭迁移、抗血管生成等方面发挥抗肿瘤作用，并且干预胰腺癌细胞系后 p-PI3K、p-Akt、Bcl-2、N-cadherin、MMP-2、MMP-9 蛋白表达降低，表明该化合物可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路活化，从而促进胰腺癌细胞凋亡^[37]。

大黄酸是从大黄中提取的蒽醌类化合物，具有免疫抑制、抗炎、抗菌、抗肿瘤等作用。人胰腺癌细胞系 Panc-1、MIAPaCa-2 经大黄酸处理后，cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9 蛋白表达升高，Bcl-2、B 细胞淋巴瘤-xL（B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL）、p-Akt、p-PDK1 表达降低。另外，PI3K/Akt 特异性抑制剂 LY294002 可增强大黄酸诱导的胰腺癌细胞凋亡，而激活剂 740Y-P 可减弱该效应。综上所述，大黄酸可通过干预 PI3K/Akt 信号通路，进而抑制胰腺癌细胞增殖^[38]。

3.1.6 多酚类 该类化合物在新陈代谢、抵抗病原体、调节生长方面发挥着关键作用，尤其在抗肿瘤时可抑制肿瘤细胞增殖、血管生成、转移等^[39]。丹皮酚来源于牡丹干燥根茎，具有抗炎、抑菌、抗

氧化、抗肿瘤等药理活性，它作用于人肝细胞癌细胞 Hep3B 后，微小 RNA-424-3p（microRNA-424-3p, miR-424-3p）表达升高，而 miR-424-3p 过表达可抑制 MMP-2、MMP-9 蛋白表达，还可降低 MMP-2、MMP-9、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达，而 miR-424-3p 低表达可逆转上述效应。综上所述，丹皮酚可通过升高 miR-424-3p 表达抑制 PI3K/Akt 信号通路激活，从而抑制人肝细胞癌细胞 Hep3B 增殖、迁移能力^[40]。

6-姜酮酚是从生姜根茎中提取的该类化合物，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等生物活性，它可升高 E-cadherin 蛋白表达，降低 p-Akt、p-PI3K、EGFR、N-cadherin 蛋白表达，与厄洛替尼联合使用时效果更显著。综上所述，6-姜酮酚可通过抑制 EGFR/PI3K/Akt 信号通路来促进人胰腺癌细胞系 MIAPaCa-2、SW1990 凋亡^[41]。

3.1.7 生物碱 既往研究证实，新疆传统中药骆驼蓬提取物中的 β-咔啉类生物碱具有抑制胃癌细胞增殖的作用^[42]。樊玉祥等^[43]发现，β-咔啉类生物碱作用于人胃癌 SGC-7901 细胞后，可通过降低 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt mRNA、蛋白表达，从而诱导胃癌细胞凋亡。

青藤碱是从青风藤中提取的该类化合物，具有抗肿瘤、抗炎、镇痛等药理作用。在青藤碱干预后的胰腺癌细胞 AsPC-1 中，N-cadherin、Vimentin、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低，而 PI3K/Akt 信号通路激活剂胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor-1, IGF-1）干预后上述变化逆转，提示它可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活，进而抑制胰腺癌细胞迁移与侵袭^[44]。

3.1.8 其他 肉豆蔻木脂素是从肉豆蔻中提取的木脂素类化合物，具有抗真菌、抗炎、抗血小板聚集、抗肿瘤等活性。它通过升高 Bax、Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达，降低 PI3K、Akt 蛋白表达，抑制 PI3K/Akt 信号通路，从而诱导 SGC-7901 细胞凋亡^[45]。

滨蒿内酯是从茵陈蒿中提取的天然香豆素类化合物，具有抗凝血、抗炎、抗纤维化、抗氧化、抗肿瘤等药理特性。它作用于胰腺癌细胞系 Capan-2、SW1990 后，p-Akt、Bax、cleaved-Caspase-3 蛋白表达升高，MMP-9、Bcl-2 蛋白表达降低，即通过抑制 PI3K/Akt 信号通路活化来诱导细胞凋亡^[46]。

山椒子烯酮是从大花紫玉盘中提取的化合物，具有抗肿瘤活性。它干预人结肠癌细胞 DLD-1、HCT116

后,Caspase-3、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)蛋白表达升高,p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比值降低,而 PI3K/Akt 激活剂 740Y-P 可削弱其对结直肠癌细胞的影响,即通过调控 PI3K/Akt 信号通路来促进

结直肠癌细胞凋亡^[47]。
中药活性成分调控 PI3K/Akt 信号通路抗消化
道肿瘤作用机制见表 1。

表 1 中药活性成分调控 PI3K/Akt 信号通路抗消化道肿瘤作用机制

类型	名称	来源	肿瘤	研究对象	给药浓度	作用机制	文献
黄酮类	黄芩素	黄芩	胃癌	HGC-27 细胞	25 μmol/L	E-cadherin 蛋白表达升高,p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-FAK、Vimentin、Snail 蛋白表达降低	[19]
	槲皮素	槲皮	肝癌	BEL-7402 细胞	160 μmol/L	Bax、cleaved-Caspase-3、PTEN 蛋白表达升高,p-PI3K、p-Akt、cyclin D1、Bcl-2 蛋白表达降低	[20]
	高良姜素	高良姜	肝癌	大鼠肝癌模型	10、40 mg/L	PTEN、Caspase-9 蛋白表达升高,PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达降低	[21]
	山柰酚	山柰	胰腺癌	PANC-1、BxPC-3 细胞	48 μmol/L	Bax、cleaved-Caspase-9、cleaved-PARP 蛋白表达升高,p-Akt、p-ERK1、p-ERK2、p-EGFR、Bcl-2 蛋白表达降低	[23]
	漆黄素	木腊树	胰腺癌	PANC-1、Patu-8988 细胞	50、100 μmol/L	cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-8、cleaved-PARP 蛋白表达升高,PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达降低	[24]
	灯盏花素	灯盏花	结直肠癌	HCT116、SW480 细胞	0、25、50、100 μmol/L	E-cadherin 蛋白表达升高,p-PI3K、p-Akt、N-cadherin 蛋白表达降低	[25]
皂苷类	红景天苷	红景天	胃癌	AGS 细胞	0、10、20、40 μmol/L	Bax、cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9、cleaved-PARP 蛋白表达升高,p-PI3K、p-Akt、Bcl-2 蛋白表达降低	[27]
	龙胆苦苷	龙胆草	胃癌	AGS、HGC27 细胞	50、100 μmol/L	cleaved-Caspase-3、cleaved-PARP、Bax、cyt C 蛋白表达升高,EGFR、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低	[28]
	重楼皂苷 I	重楼	肝癌	HCCLM3 细胞	0、0.25、0.5、1、2、4、8、16 μmol/L	p-PI3K、p-Akt、MMP-2、MMP-9 蛋白表达升高	[29]
多糖类	款冬花多糖	款冬花	食管癌	Eca109 细胞	10、20、40、80、160 mg/L	miR-99a 蛋白表达升高,MMP-2、MMP-9、cyclin D1、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低	[31]
	党参多糖	党参	肝癌	HepG2 细胞	5、10、20 μmol/L	E-cadherin 蛋白表达升高,PI3K、p-Akt、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达降低	[32]
	灵芝多糖	灵芝	肝癌	SK-HEP-1、Huh-7 细胞	3.5、7、14 g/L	p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低	[33]
内酯类	乌药内酯	乌药	胰腺癌	ASPC-1、BXPc-3、CFPAC-1、SW-1990 细胞	0、30、60 μmol/L	Bax、cleaved-PARP1 蛋白表达升高,p-PI3K、p-Akt、Bcl-2、Caspase-3、PARP-1 蛋白表达降低	[35]
醌类	β-羟基异戊酰基-紫草素	紫草	胰腺癌	PANC-1 细胞	0、5、10、20 μmol/L	p-PI3K、p-Akt、Bcl-2、N-cadherin、MMP-2、MMP-9 蛋白表达降低	[37]
	大黄酸	大黄	胰腺癌	Panc-1、MIAPaCa-2 细胞	0、25、50、100、200 μmol/L	cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9 蛋白表达升高,Bcl-2、Bcl-xL、p-Akt、P-PDK1 蛋白表达降低	[38]
酚类	丹皮酚	牡丹	肝癌	Hep3B 细胞	50、100、200、400 mg/L	miR-424-3p 蛋白表达升高,p-PI3K、p-Akt、MMP-2、MMP-9 蛋白表达降低	[40]
	6-姜酮酚	生姜	胰腺癌	MIAPaCa-2、SW1990 细胞	0、20、40、80 μmol/L	N-cadherin 蛋白表达升高,p-Akt、p-PI3K、EGFR、E-cadherin 蛋白表达降低	[41]
生物碱	β-咔啉类生物碱	骆驼蓬	胃癌	SGC-7901 细胞	10μg/mL	PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt mRNA 蛋白表达降低	[43]
	青藤碱	青风藤	胰腺癌	AsPC-1 细胞	900 mg/L	N-cadherin、Vimentin、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低	[44]
其他	肉豆蔻木脂素	肉豆蔻	胃癌	SGC-7901 细胞	25、50、100、200 mol/L	Bax、Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达升高,PI3K、Akt 蛋白表达降低	[45]

续表 1

类型	名称	来源	肿瘤	研究对象	给药浓度	作用机制	文献
	滨蒿内酯	茵陈蒿	胰腺癌	Capan-2、SW1990	0、100、200、400	p-Akt、Bax、cleaved-Caspase-3 蛋白表达升高，[46]	
				细胞	μmol/L	MMP-9、Bcl-2 蛋白表达降低	
	山椒子烯酮	大花紫玉盘	结直肠癌	DLD-1 与 HCT116	0、2、5、5、10、20	Caspase-3、LDH 蛋白表达升高，p-PI3K/	
				细胞	μmol/L	PI3K、p-Akt/Akt 比值降低	

3.2 复方 归芪白术方由《普济方》中的黄芪汤化裁而来，具有抑制胃癌组织生长及血管生成、调节免疫微环境等作用。其含药血清可通过降低 p-PI3K、p-Akt 及抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达，升高促凋亡蛋白 Bax 表达，从而促进胃癌细胞株 MKN-45 凋亡^[48]。

滋阴化痰方是基于“肿瘤-痰微环境”假说，由百合、白花蛇舌草、半夏组成的复方制剂。方中百合提取物所含的异螺醇型皂苷具有抗炎、抗肿瘤作用，白花蛇舌草所含的总黄酮可抑制胃癌生长，调节免疫功能，而半夏所含的半夏多糖同样具有较强的抗肿瘤活性^[49-51]，全方可通过降低 PI3K、p-Akt、Bcl-2、cyclin D1 蛋白表达，从而抑制人胃癌细胞 HGC27、MGC803 增殖，并促进其凋亡^[52]。

健脾消癌方中人参、半枝莲、薏苡仁、藤梨根、重楼等药材均具有抗肿瘤活性。肿瘤细胞的增殖与转移与血管新生密切相关，而血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）作为高度特异性的促血管内皮细胞生长因子，可触发多条信号通路，其中 PI3K/Akt 信号通路是调控 VEGF 的重要途径之一，而健脾消癌方可通过抑制肺、肝、结肠等组织中 VEGF 水平，升高血管内皮抑素水平，从而抑制结直肠癌的转移^[53]。王容容等^[54]研究发现，健脾消癌方含药血清干预结肠癌 HCT116 细胞后，p-Akt、VEGF 蛋白表达降低，提示它可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路调控 VEGF 表达，进而发挥抑制结肠癌细胞血管生成的作用。

既往实验证实，养阴化瘀解毒方含药血清可促进结直肠癌细胞凋亡^[55]。在低氧环境下，其含药血清作用于 HCT-116 细胞后可抑制细胞自噬，升高 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比值，而 PI3K/Akt 信号通路的磷酸化活化可参与细胞自噬调控。综上所述，养阴化瘀解毒方在低氧条件下可通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制结直肠癌细胞自噬，从而促进细胞凋亡^[56]。

肝复乐胶囊是基于健脾理气、化瘀软坚、清热解毒治则研制的复方制剂，临床用于治疗中晚期肝癌，疗效显著。它可降低 HepG2 细胞中 PI3K、Akt、

p-Akt、mTOR、p-mTOR 蛋白表达，抑制 HepG2 细胞增殖，促进细胞凋亡^[57]。

参灵抗肿瘤方由人参、绞股蓝、灵芝、半枝莲、连翘、白花蛇舌草、山茱萸、浙贝母等药材组成。王常松等^[58]研究发现，它作用于 SGC-7901 细胞后，PI3K、Akt 蛋白表达降低，胃癌细胞凋亡率升高。

鳖甲煎丸可抑制肝癌细胞迁移，并诱导其衰老。它与 LY294002 分别处理人胰腺癌细胞 AsPC-1、PANC-1 后，p-Akt、p-PI3K、N-cadherin 蛋白表达降低，E-cadherin 蛋白表达升高，而加入 PI3K/Akt 激活剂 740Y-P 后上述变化逆转。综上所述，鳖甲煎丸可通过干预 PI3K/Akt 信号通路活性，从而抑制胰腺癌细胞增殖与迁移^[59]。

复方蜥蜴散是由宁夏密点麻蜥、半枝莲、丹参等药材组成的复方制剂，具有抑制胃癌细胞增殖的作用。它作用于人胃癌耐药 MKN45/DDP 细胞后，MMP-2、MMP-9、Vimentin、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低，E-cadherin 蛋白表达升高，而 PI3K/Akt 激活剂 740Y-P 干预后上述变化逆转。综上所述，复方蜥蜴散可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活，降低 MMP-2、MMP-9 蛋白表达，从而干预 EMT 进程，抑制胃癌细胞的迁移、侵袭与增殖^[60]。

中药复方调控 PI3K/Akt 信号通路抗消化道肿瘤作用机制见表 2。

4 结语与展望

消化道肿瘤作为预后差、死亡率高的恶性肿瘤，严重威胁患者身心健康。中药在肿瘤治疗中展现出独特优势，不仅疗效显著，还在改善患者情绪与体质方面亦具有积极意义。本文系统梳理了近年来中药活性成分及复方通过调控 PI3K/Akt 信号通路抗消化道肿瘤的相关报道，现归纳如下。

在诱导肿瘤细胞凋亡方面，高良姜素、红景天苷、乌药内酯、灵芝多糖、大黄酸、β-咔啉类生物碱、肉豆蔻木脂素、山椒子烯酮、养阴化瘀解毒方、参灵抗肿瘤方等均可通过干预 PI3K/Akt 信号通路诱导肿瘤细胞凋亡，从而发挥抗肿瘤作用。在抑制肿瘤细胞迁移与侵袭方面，灯盏花素、黄芩

[5]

Glaviano A, Foo A S C, Lam H Y, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.

[6]

Lee J H, Parveen A, Do M H, *et al.* *Lespedeza cuneata* protects the endothelial dysfunction *via* eNOS phosphorylation of PI3K/Akt signaling pathway in HUVECs[J]. *Phytomedicine*, 2018, 48: 1-9.

[7]

Revathidevi S, Munirajan A K. Akt in cancer: Mediator and more[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 80-91.

[8]

Peng Y, Wang Y Y, Zhou C, *et al.* PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128.

[9]

Fadhil E. A comprehensive analysis of the PI3K/AKT pathway: Unveiling key proteins and therapeutic targets for cancer treatment[J]. *Cancer Inform*, 2023, 22: 11769351231194273.

[10]

Wang J, Su W, Zhang T T, *et al.* Aberrant cyclin D1 splicing in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(4): 244.

[11]

Xiao X, Gao C F. Saikosaponins targeting programmed cell death as anticancer agents: Mechanisms and future perspectives[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 3697-3714.

[12]

Chi M, Liu J, Mei C X, *et al.* TEAD4 functions as a prognostic biomarker and triggers EMT *via* PI3K/AKT pathway in bladder cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 175.

[13]

Jiang H F, Li H P. Prognostic values of tumoral MMP2 and MMP9 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 149.

[14]

陶爱琳, 乔新月, 冯晓玲. 中药单体调控 PI3K/AKT/mTOR 通路介导自噬于预妇科常见恶性肿瘤的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(2): 121-128.

[15]

Levantini E, Maroni G, Del Re M, *et al.* EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 253-275.

[16]

梁慧婷, 东 颢, 郝彦凤, 等. Nesfatin-1 通过 PI3K/Akt 信号通路促进结直肠癌进展研究[J]. 现代预防医学, 2023, 50(14): 2656-2662.

[17]

Hosseinzadeh E, Hassanzadeh A, Marofi F, *et al.* Flavonoid-based cancer therapy: an updated review[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(12): 1398-1414.

[18]

Shi Y J, Ju M Y, Zhang Y M, *et al.* Comprehensive pan-cancer analysis of 33 human cancers reveals immunotherapeutic value of focal adhesion tyrosine kinase[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(12): e37362.

[19]

乔 丹, 张晟郡, 王时玉, 等. 黄芩素介导 FAK 蛋白调控 PI3K/Akt 信号通路抑制胃癌 HGC-27 细胞增殖和迁移[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 73-80.

[20]

聂新华, 丁 浩, 谭 丽. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨槲皮素对肝癌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(8): 1960-1964.

[21]

张国燕, 尚 军, 陈海娟, 等. 高良姜素通过调节 PI3K/AKT 信号通路抑制 DEN 诱发大鼠肝癌进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(1): 166-170.

[22]

Bao S H, Zheng H L, Ye J Y, *et al.* Dual targeting EGFR and STAT3 with erlotinib and alantolactone co-loaded PLGA nanoparticles for pancreatic cancer treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 625084.

[23]

Zhang Z G, Guo Y Y, Chen M J, *et al.* Kaempferol potentiates the sensitivity of pancreatic cancer cells to erlotinib *via* inhibition of the PI3K/AKT signaling pathway and epidermal growth factor receptor[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(5): 1587-1601.

[24]

Xiao Y Y, Liu Y L, Gao Z W, *et al.* Fisetin inhibits the proliferation, migration and invasion of pancreatic cancer by targeting PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(22): 24753-24767.

[25]

Ye J W, Gao M Q, Guo X W, *et al.* Breviscapine suppresses the growth and metastasis of prostate cancer through regulating PAQR4-mediated PI3K/Akt pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110223.

[26]

Wang X P, Zhang Z D, Cao X L. Salidroside inhibited the proliferation of gastric cancer cells through up-regulating tumor suppressor miR-1343-3p and down-regulating MAP3K6/MMP24 signal molecules[J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2322206.

[27]

游 莉, 黄 薇, 池祥波, 等. 红景天甙通过抑制 PI3K/AKT 通路促进人胃癌 AGS 细胞凋亡[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(12): 1462-1465.

[28]

Chen Q S, Zhang T T, Li B J, *et al.* Gentiopicroside inhibits the progression of gastric cancer through modulating EGFR/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 47.

[29]

秦美蓉, 陈润桦, 刘林华, 等. 重楼皂苷 I 调控 PI3K/AKT 信号通路抑制肝癌细胞增殖、侵袭及迁移的作用机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(5): 144-147; 221.

[30]

Yu Y, Shen M Y, Song Q Q, *et al.* Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 183: 91-101.

[31]

刘宜峰, 杨 华, 曹 磊, 等. 款冬花多糖通过调控 miR-99a/PI3K/Akt 通路影响食管癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 中成药, 2020, 42(8): 2161-2165.

[32]

刘云鹤, 蔡金保, 王红丽. 党参多糖抑制 PI3K/AKT 通路对人肝癌 HepG2 细胞生长和运动能力的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(9): 1108-1113.

[33]

沈 瑞, 徐 静, 王 雷, 等. 灵芝多糖调控 PI3K/Akt 信号通路抑制肝癌细胞恶性表型[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(6): 88-94.

[34]

Kim Y, Sengupta S, Sim T. Natural and synthetic lactones possessing antitumor activities[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1052.

[35]

Xu D C, Tian M Y, Chen W Y, *et al.* Linderolactone suppresses pancreatic cancer development *in vitro* and *in vivo via* negatively regulating PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Oncol*, 2022, 2022(1): 8675096.

[36]

Ying H Z, Yu C H, Chen H K, *et al.* Quinonoids: Therapeutic potential for lung cancer treatment[J]. *Biomed Res Int*, 2020,

2020(1): 2460565.

[37] Zeng Y, Zhang H F, Zhu M H, *et al.* β -Hydroxyisovalerylshikonin exerts an antitumor effect on pancreatic cancer through the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 904258.

[38] Liu Y H, Shi C J, He Z, *et al.* Inhibition of PI3K/AKT signaling *via* ROS regulation is involved in Rhein-induced apoptosis and enhancement of oxaliplatin sensitivity in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2): 589.

[39] Pop T D, Diaconeasa Z. Recent advances in phenolic metabolites and skin cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9707.

[40] 孙新锋, 韩志毅, 冯文杏, 等. 丹皮酚通过上调 miR-424-3p 和抑制 PI3K/AKT 信号通路影响肝癌细胞的生长和迁移[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(8): 1487-1492.

[41] Jiang X Y, Wang J, Chen P, *et al.* [6] -Paradol suppresses proliferation and metastases of pancreatic cancer by decreasing EGFR and inactivating PI3K/AKT signaling[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 420.

[42] 樊玉祥, 韩婧雅, 张洪亮. β 咔啉类生物碱对人胃癌 SGC-7901 小鼠移植瘤生长及凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 新疆中医药, 2017, 35(4): 3-6.

[43] 樊玉祥, 曾凡业, 马丽丽, 等. 骆驼蓬提取物 β -咔啉类生物碱对 SGC-7901 及裸鼠移植瘤组织 PI3K 和 AKT 表达影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(2): 99-105; 113.

[44] 陈伟毅, 秦春宏, 陈 延, 等. 青藤碱通过调控 PI3K/AKT 通路介导的上皮间质转化抑制胰腺癌 As PC-1 细胞侵袭和转移[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11): 1419-1425.

[45] 周永君, 潘永越, 杨丽君, 等. 肉豆蔻木脂素通过 PI3K/AKT 信号通路诱导胃癌细胞凋亡的研究[J]. 四川大学学报 (医学版), 2023, 54(1): 136-141.

[46] Li N, Yang F, Liu D Y, *et al.* Scoparone inhibits pancreatic cancer through PI3K/Akt signaling pathway[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(9): 1164.

[47] 李登云, 王涛丽, 岳丽晓, 等. 山椒子烯酮通过调控 PI3K/AKT 介导的肿瘤相关巨噬细胞极化影响结直肠癌进展[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(5): 970-976.

[48] 龚红霞, 李婷婷, 苏 韞, 等. 归芪白术方含药血清通过 PI3K/AKT 信号通路对共培养的胃癌 MKN-45 细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2890-2893.

[49] He S B, Wu T J, Si Y P, *et al.* Two new isospirostanol-type saponins from the bulbs of *Lilium brownii* and their anti-hepatocarcinogenic activity[J]. *Chem Biodivers*, 2024, 21(5): e202400257.

[50] 王 雪, 凌佳音, 翟勇聪, 等. 白花蛇舌草总黄酮对 MFC 胃癌荷瘤小鼠血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2627-2630.

[51] 周亚丽, 杨 萍, 李喜香, 等. 半夏化学成分与药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测[J]. 中草药, 2024, 55(14): 4939-4952.

[52] Yu J H, Song S J, Jiao J P, *et al.* ZiYinHuaTan recipe inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in gastric cancer by suppressing PI3K/AKT pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020(1): 2018162.

[53] 李勇敏, 谭小宁, 徐琳本, 等. 健脾消癌方对结直肠癌转移模型裸鼠血管内皮生长因子与血管内皮抑素表达的影响[J]. 中草药, 2016, 47(16): 2883-2886.

[54] 王容容, 王其美, 田雪飞, 等. 健脾消癌方通过 PI3K/Akt 信号通路抑制结肠癌血管生成的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(2): 502-512.

[55] 朱 静, 严小军, 刘红宁, 等. 养阴化痰解毒方促进结肠癌 HCT116 细胞凋亡的实验研究[J]. 生命科学研究, 2020, 24(5): 376-381.

[56] 陈 宣, 刘红宁, 尚广彬, 等. 养阴化痰解毒方通过 PI3K/Akt 信号通路调控低氧环境下结肠癌细胞的自噬和凋亡[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(20): 45-53.

[57] 徐 菲, 李涵颖, 蔡 思, 等. 肝复乐调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导肝癌细胞凋亡的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7328-7332.

[58] 王常松, 沈建英, 张凌媛, 等. 参灵抗癌方经 PI3K/AKT 通路调控 Bim 表达逆转胃癌细胞失巢凋亡抵抗的作用及机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(4): 472-478.

[59] 张荣花, 李尹凡, 李以恒, 等. 鳖甲煎丸通过 PI3K/AKT 通路对胰腺癌细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响[J]. 郑州大学学报 (医学版), 2025, 60(4): 509-514.

[60] 李 铮, 程翻娥, 刘彩月, 等. 复方蜥蜴散调控 PI3K/AKT/MMP 通路对胃癌耐药细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(1): 45-51.