

综述

引用:张昕欣,张宇婧,闫永彬.中医药调控TGF- β 1/PI3K/Akt通路干预上皮间质转化研究进展[J].中医导报,2026,32(5):114-123.

中医药调控TGF- β 1/PI3K/Akt通路干预 上皮间质转化研究进展*

张昕欣^{1,2},张宇婧^{1,2},闫永彬^{1,2}

(1.河南中医药大学儿科医学院,河南 郑州 450046;

2.河南中医药大学第一附属医院儿科医院,河南 郑州 450099)

[摘要] 挖掘转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路诱导上皮间质转化(EMT)发生的具体机制,剖析该机制在EMT相关疾病(纤维化疾病、肿瘤疾病和炎症性疾病)发生中的具体表现,综述中医药(中药复方、单味中药及中药活性成分等)调控TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路干预EMT治疗相关疾病的研究进展。TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路可协同调控EMT转录因子(SNAIL、SLUG等)及上皮/间质标志物(E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白等)表达而促进EMT进程;连翘苷A、薯蓣丸、罗欧咳祖帕复方等中药活性成分及复方可通过靶向抑制该信号通路抑制EMT发生、减少ECM沉积、改善组织纤维化、降低肿瘤细胞迁移侵袭、逆转耐药、减轻炎症反应而发挥治疗作用,延缓相关疾病进展。

[关键词] 上皮间质转化;中医药治疗;TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路;作用机制;综述

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)05-0114-10

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.05.019

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Regulating the TGF- β 1/PI3K/Akt Signaling Pathway to Intervene in Epithelial-Mesenchymal Transition

ZHANG Xinxin^{1,2}, ZHANG Yujing^{1,2}, YAN Yongbin^{1,2}

(1.School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450046, China;

2.Pediatric Hospital of The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450099, China)

[Abstract] This article explores the specific mechanism by which the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway induces epithelial-mesenchymal transition (EMT), analyzes the specific manifestations of this mechanism in the development of EMT-related diseases (fibrotic diseases, tumor diseases, and inflammatory diseases), and reviews the research progress of traditional Chinese medicine (including TCM compounds, single herbs, and active ingredients of TCM) in regulating the TGF- β 1/PI3K/Akt signaling pathway to intervene in EMT-related diseases. The results show that the TGF- β 1/PI3K/Akt signaling pathway can synergistically regulate the expression of EMT transcription factors (SNAIL, SLUG, etc.) and epithelial/mesenchymal markers (E-cadherin, N-cadherin, etc.) to promote the EMT process. Active ingredients and compounds of TCM, such as forsythiaside A, Shuyu Pills (薯蓣丸), and Luo'ouke Zupa Decoction (罗欧咳祖帕复方), can inhibit EMT, reduce extracellular matrix deposition, improve tissue fibrosis, reduce tumor cell migration and invasion, reverse drug resistance, and alleviate inflammatory responses by targeting this signaling pathway, thereby exerting therapeutic effects and delaying the progression of related diseases.

[Keywords] epithelial-mesenchymal transition; traditional Chinese medicine treatment; TGF- β 1/PI3K/Akt signaling pathway; mechanism of action; review

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(82174438)

通信作者:闫永彬,男,主任医师,教授,研究方向为中医药防治儿童感染性疾病及消化系统疾病

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指细胞失去上皮特性而获得间质特性的过程,表现为上皮细胞失去极性和细胞间连接,转变成具有迁移和侵袭能力的间质细胞^[1]。该过程不仅参与胚胎发育,在伤口愈合、纤维化疾病、肿瘤进程中也扮演着关键角色^[2]。转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)为EMT最有效的诱导剂,可调控多条信号通路促进EMT发生^[3]。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路通过调节多种细胞过程在EMT中也发挥重要作用^[4]。研究发现TGF- β 1可通过直接或间接机制激活PI3K/Akt信号通路,加速EMT转化^[5]。近年来中医药干预EMT疗效显著,因此,笔者基于TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路论述中医药干预EMT相关疾病的研究,进一步印证TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路调控EMT在疾病发生发展中的核心地位,为相关疾病治疗提供新视角,为寻找新的治疗靶点与药物治疗机制的探索研究提供更多理论依据。

1 EMT生物学基础

根据功能不同,EMT可分为3种类型:1型EMT涉及胚胎发育和器官形成;2型EMT在损伤修复、组织再生和器官纤维化中发挥重要作用;3型EMT参与上皮细胞来源的恶性肿瘤表型转化及转移^[6]。在EMT过程中,细胞发生一系列改变,包括极性丧失、细胞间紧密连接丢失等,可观察到上皮细胞形态逐渐由卵圆形过渡到间充质细胞的纺锤形^[7]。分子层面上,EMT标志性变化为上皮样标志物(如E-钙黏着蛋白(E-cadherin)、封闭蛋白)下调及间质样标志物(如波形蛋白、纤连蛋白、 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA))上调^[8]。EMT主要由EMT转录因子(EMT transcription factors, EMT-TF)触发调节。核心EMT-TF由SNAIL、SLUG、ZEB1、ZEB2、TWIST1组成,可通过调节黏附、迁移和细胞外降解在EMT中起主要作用^[9]。生长因子、缺氧、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等环境也可刺激EMT-TF发挥作用,进而抑制上皮基因并诱导间质基因表达^[8]。

2 TGF- β 1/PI3K/Akt参与EMT进程

2.1 TGF- β 1信号通路与EMT TGF- β 是一种多功能细胞因子。TGF- β 1为转化生长因子超家族的重要成员,所占比例最高,可在整合素(如 α v β 6和 α v β 8)、机械力及细胞收缩的作用下被激活^[10]。活化的TGF- β 1先与其特异性受体TGF- β R II结合,在TGF- β R II招募到两个单位的TGF- β R I后,TGF- β R II磷酸化并激活TGF- β R I激酶,继而激活下游Smad2/3,并与Smad4结合形成复合物^[11]。激活的Smad复合物从细胞质向细胞核转位,进而调控靶基因的转录。其中转录因子SNAIL、SLUG在TGF- β 1诱导EMT中起关键作用^[12]。

2.2 PI3K/Akt信号通路与EMT 脂质激酶PI3K根据底物特异性、活化模式和分子结构分为3种类型,其中I型又分为IA和IB,可分别被酪氨酸激酶受体和G蛋白偶联受体激活^[13]。Akt作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是其下游关键靶蛋白。该通路通常由生长因子及其他细胞外信号刺激激活,PI3K被募集到质膜并催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)发生磷酸化转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3),PIP3与下游靶分子Akt或PDK1的PH结构域特异性结合,PDK1可在Thr308位点磷酸

化Akt而引起一系列反应^[14]。Akt可通过上调SNAIL、SLUG和TWIST等转录因子诱导EMT或直接通过抑制上皮标志物和促进间质标志物诱导EMT^[15]。

2.3 TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路协同参与EMT发生 研究发现TGF- β 1可与PI3K/Akt协同合作促进EMT发生。一方面,TGF- β 能上调miR-216a/217或miR-21表达,抑制PTEN表达而激活PI3K/Akt信号通路;另一方面,TGF- β 受体可与PI3K调节性p85亚基相互作用激活PI3K或直接在Ser473位点磷酸化Akt促进EMT-TF表达^[5]。TGF- β 1通过介导PI3K/Akt信号通路可进一步提高Smads与DNA的亲合力,使SNAIL、SLUG转录增加,加快间质表型转化诱导EMT形成^[16]。反之,PI3K/Akt信号通路不仅能通过调节泛素特异性蛋白酶4活性,增强TGF- β R1稳定性,还能诱导Smad3在羧基末端区域之前的残基上磷酸化,提高转录活性,增强TGF- β 信号转导^[5]。因此,TGF- β 1可通过激活PI3K、Akt,形成TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路,调控EMT相关蛋白改变^[17]。TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路协同参与EMT发生的具体机制见图1。

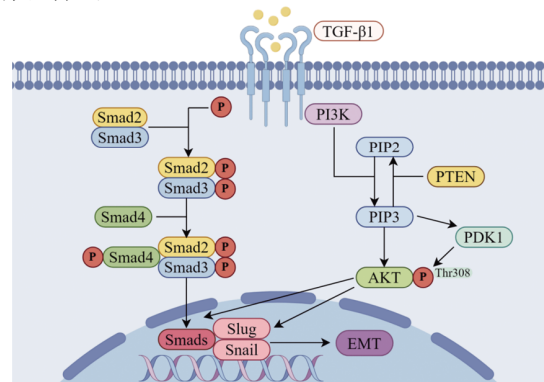


图1 TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路协同参与EMT发生

3 基于TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路探讨中医药干预EMT研究进展

3.1 纤维化疾病

3.1.1 肾纤维化 中医学认为肾纤维化病因多以正气不足、复感外邪为主,当“虚、湿、瘀、毒”郁结于体内可逐渐在肾之络脉上形成微型癥积^[18]。现代研究表明当肾脏损伤时,肾小管上皮细胞会激活TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路,通过下调E-cadherin、上调 α -SMA促发肾小管上皮细胞发生EMT转化为促纤维化、促炎的肌成纤维细胞^[19-20]。而活化的成纤维细胞产生ECM又进一步增加TGF- β 1和EMT的表达水平,最终由于ECM过度积累损害血管与肾小管形成细胞疤痕导致肾纤维化^[21]。中医学中的外邪入侵、湿毒瘀凝滞肾络、久积形成微型癥积致肾纤维化与现代研究中TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路激活诱发EMT、成纤维细胞活化、ECM沉积、微循环障碍致肾纤维化过程十分相似。连翘具有清热、解毒、散结排脓等功效。连翘苷A为连翘的主要活性成分,能通过抑制PI3K/Akt信号通路减少TGF- β 1诱导的纤维化表型变化和部分EMT而发挥抗肾纤维化的作用^[22]。中药姜黄味苦,可泄热散结、破血除风热、消痈肿,而姜黄素作为其发挥药理作用的主要活性成分可通过抑制人肾小管上皮HK-2细胞中的Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和PI3K/Akt通路逆转TGF- β 1诱导的EMT^[23]。黄精皂苷是从补虚药黄精中提取

的活性单体,可通过抑制PI3K/Akt/NF-κB通路下调补体相关蛋白C3aR和C5aR而抑制TGF-β1诱导的肾小管上皮细胞EMT^[24]。

3.1.2 肺纤维化 肺纤维化主要由肺泡Ⅱ型上皮细胞发生EMT促进肌成纤维细胞活化及ECM沉积产生^[25]。TGF-β1作为肺纤维化的关键细胞因子,在其介导的肺上皮细胞EMT中存在Akt磷酸化上调,提示PI3K/Akt信号通路可能参与此过程^[26]。中医学则多从“肺痹”“肺痿”辨治肺纤维化,病机以“虚、痰、瘀”为主^[27]。络病理理论认为五脏六腑皆有其络,肺络更有气络、血络之分,两者相伴而行则气血交感;研究表明气络具有传递信息的功能,与信号通路有异曲同工之妙^[28]。若信号通路传导异常则可致肺之气络受损,进而影响肺之血络致气血交互失常、脉络闭阻、气血不行,因此,在治疗中常采用补虚、化痰(痰)、通络之法。补阳还五汤为补气活血的经典方,可有效抑制TGF-β1诱导的人肺泡上皮A549细胞EMT及ECM,该作用可能是以PI3K/Akt通路中的PI3K、Akt为靶点来实现干预肺纤维化进展^[29]。冬虫夏草常以补为要治疗肺纤维化。冬虫夏草繁育品能阻滞TGF-β1诱导EMT中的PI3K/Akt信号通路,使TGF-β1表达降低,实现逆转EMT、延缓肺纤维化的目的^[30]。中药金莲花具有清热解毒、抗菌消炎之功。金莲花中黄酮类化合物拥有良好的抗氧化活性,对TGF-β1诱导的A549细胞EMT具有显著抑制作用,可能是通过其潜在靶点Akt-1实现^[31]。

3.1.3 肝纤维化 肝纤维化归属于中医“积聚”“胁痛”等范畴,基本病机为“虚损生积”,即脏腑功能不足、形质损伤,湿热痰瘀毒久积,气血凝滞不行^[32]。病理表现为在肝纤维化早期出现肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)激活及形态、功能改变,促进ECM合成,影响肝脏血流与物质交换;进一步发展则HSC持续激活并大量增生向成纤维样细胞转化^[33]。其中

PI3K/Akt激活可参与HSC活化与ECM沉积^[34];EMT则是产生肌成纤维细胞的重要机制,TGF-β1可通过下调PTEN表达、上调Akt磷酸化促进肝细胞发生EMT^[6]。肝豆扶木颗粒以槲皮素、山柰酚、豆甾醇为主要活性成分,能通过影响TGF-β等细胞因子释放、抑制PI3K/Akt等信号通路发挥抗纤维化及保肝作用^[35]。和枢消积方具有清热利湿、调和肝脾之功。和枢消积方改善肝纤维化的作用与抑制PI3K/Akt信号通路有关^[36]。中药姜黄的主要成分吉马酮在TGF-β1刺激LX-2细胞(人HSC)中可抑制细胞活化、诱导凋亡、逆转EMT,机制与PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)通路有关^[37]。青蒿琥酯为一线抗疟药物青蒿素的衍生物。青蒿琥酯联合PI3K抑制剂LY294002、mTOR抑制剂雷帕霉素处理LX-2细胞,可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制TGF-β诱导的HSC活化^[38]。

综上,中医认为“内邪汇聚、虚实夹杂”为纤维化疾病的共同病理基础,其中以“气、痰、瘀、毒”为关键病理因素^[39]。当正气亏虚不足以抗邪,邪气留于体内,气血津液运行失常则生痰,化为水湿痰饮,直观表现为组织增生,如出现细胞活化、细胞增殖;体内痰滞进一步损害气机,日久气、痰、瘀三者固结,致失荣失养而癥瘕积聚,即形成有别于正常组织的结块并丧失正常组织功能,如细胞发生EMT、出现ECM沉积。在治疗上均可通过消除关键病理因素限制纤维化进程,具体机制为中医药以PI3K、Akt为靶点通过改善ECM沉积、抑制TGF-β1诱导的EMT、减少细胞活化实现对纤维化疾病的治疗。在临床上可进一步通过病证结合及病邪盛衰体现中医“辨证论治”的治疗特点,为新药开发奠定基础。中医药基于TGF-β1/PI3K/Akt信号通路干预EMT治疗纤维化疾病的总结见表1。

表1 中医药基于TGF-β1/PI3K/Akt信号通路干预EMT治疗纤维化疾病

疾病	中药	作用机制	具体作用靶点	参考文献
肾纤维化	连翘苷 A	改善 ECM 沉积,减少 TGF-β1 诱导的 EMT	血小板反应蛋白 1 (THBS1)、t-PI3K、p-PI3K、t-Akt、p-Akt	[22]
	姜黄素	改善 ECM 沉积,降低细胞活力,抑制 TGF-β1 诱导的 EMT	TLR4、磷酸化 NF-κB P65 亚基(p-P65)、磷酸化 NF-κB 抑制蛋白 α (p-IκBα)、p-PI3K、p-Akt	[23]
	黄精皂苷	调节细胞迁移,缓解 TGF-β1 诱导的 EMT,抑制补体系统激活	补体蛋白(C3aR/C5aR)、PI3K、Akt、NF-κB	[24]
肺纤维化	补阳还五汤	减少细胞纤维化改变,抑制 TGF-β1 诱导的 EMT	PI3K、Akt、p-PI3K、p-Akt	[29]
	冬虫夏草繁育品	改善 TGF-β1 诱导的细胞形态,调节 ECM 沉积,调节细胞周期,诱导细胞凋亡,抑制 TGF-β1 诱导的 EMT	细胞周期蛋白 (CDK2、CDK4、p21)、表皮生长因子受体(EGFR)、p-EGFR、PI3K、p-PI3K、Akt	[30]
	金莲花黄酮	调节氧化应激,改善细胞形态,抑制 TGF-β1 诱导的 EMT	核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、Keap1 样环氧丙烷相关蛋白 1 (Keap-1)、血红素氧合酶 1 (HO-1)、醌氧化还原酶 1(NQO-1)、Akt-1、p-Akt-1	[31]
肝纤维化	肝豆扶木颗粒	降低 ECM 成分,减少 HSC 活化	MYC 致癌基因、肿瘤抑制蛋白基因 (TP53)、雌激素受体 α (ESR1)、TGF-β、白细胞介素 -1β (IL-1β)、IL-6、PI3K/ Akt、血管内皮生长因子(VEGF)	[35]
	和枢消积方	减少胶原沉积,抑制 HSC 活化,减轻炎症反应	肿瘤坏死因子 -α (TNF-α)、IL-1β、IL-6、p-Akt、Akt1、p-PI3K、PI3K	[36]
	吉马酮	阻断 HSC 激活,抑制细胞增殖与迁移,诱导细胞凋亡,抑制 TGF-β1 诱导的 EMT	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR	[37]
	青蒿琥酯	抑制 HSC 向肌成纤维细胞样细胞转化	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR	[38]

3.2 肿瘤疾病

3.2.1 乳腺癌 中医理论认为乳腺癌属于“乳岩”范畴,病机特点为“邪实正虚”。癌毒是在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上由内外多种因素诱导而生成,具有隐匿、损正、多变、走窜的致病共性,故乳腺癌转移的病机为肝阴血虚、痰瘀郁结、癌毒流注^[40]。研究发现EMT与乳腺癌转移及化疗耐药密切相关,在组织活检中间质标志物过表达可增加肿瘤危险性、疾病复发率并降低患者生存率^[41],与中医癌毒病机相一致。TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路可诱导乳腺癌细胞发生EMT^[42]。而中医药可通过调节全身气血运行、纠正阴阳盛衰辅助降低乳腺癌的复发与转移率。三阴性乳腺癌具有发病率高、恶性程度高、侵袭性强的特点。薯蓣丸具有攻补兼施、寒热并用、阴阳气血共调之功。薯蓣丸联合依维莫司可抑制TGF- β 1诱导的三阴性乳腺癌细胞EMT并降低迁移、侵袭等恶性生物学行为,机制与PI3K/Akt/mTOR信号通路相关^[43]。薯蓣丸与紫杉醇联用也可抑制小鼠及细胞模型中三阴性乳腺癌生长及侵袭转移,下调PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制EMT^[44]。EMT是细胞获得迁移侵袭能力的重要原因,而扶正固摄基础方芪甲扶正方可通过抑制TGF- β /Smad和PI3K/Akt两条信号通路实现逆转MCF-7-TamR细胞EMT^[45]。苦豆子性寒、味苦,可清热利湿、止痛杀虫。苦豆子中提取分离出的苦豆碱能抑制人三阴性乳腺癌细胞的迁移侵袭,机制可能与下调TGF- β 1逆转EMT有关。同时苦豆碱还可阻滞细胞周期抑制增殖,机制可能与下调PI3K/Akt有关^[46]。

3.2.2 肺癌 肺癌中医病名为“息贲”,发生侵袭转移的根本原因是由于正气虚弱,痰瘀久积于肺则成肺癌。肺中痰瘀可随气达机体各处,若积于他处则实现转移扩散^[47]。现代研究表明TGF- β 可诱导EMT对肺腺癌起促进作用^[48]。激活的PI3K/Akt/mTOR信号通路可通过下调上皮样标志物、上调间质样标志物使肺癌细胞发生EMT^[49]。在肺癌EMT过程中,TGF- β 1可上调Akt磷酸化而促进SNAIL入核表达^[50]。因此,信号通路的异常激活导致癌毒形成,发生EMT推动痰瘀扩散,使肿瘤细胞实现侵袭转移。中药复方补中益气汤扶正培本,可抑制TGF- β 1激活的PI3K/Akt信号通路而抑制肺癌细胞发生EMT,对肺腺癌顺铂耐药的改善机制也可能与抑制上述机制有关^[51]。葫芦素B是一种源自中药葫芦科植物的天然三萜类化合物,具有抗癌活性。研究表明其可通过减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,逆转TGF- β 1诱导的A549细胞及吉非替尼耐药A549细胞EMT^[52]。补气药黄芪的主要活性成分黄芪多糖可抑制肺腺癌细胞增殖与EMT,分子机制与抑制PI3K/Akt信号通路活化有关^[53]。

3.2.3 胃癌 Correa级联反应是胃癌的经典发展过程。EMT可促进正常黏膜炎症反应发生癌变,在胃癌发展、临床分期及不良预后中均发挥重要作用。发生EMT的胃癌细胞可脱离原发部位,借助血道、淋巴道、种植等多途径实现转移^[54]。研究发现激活TGF- β 1信号通路可使胃癌细胞中SLUG表达上调促进EMT发生,增强其在体内外的增殖侵袭能力^[55]。在胃癌组织中Bcl2相关基因也可启动PI3K/Akt/ZEB1轴诱导EMT促进胃癌细胞侵袭转移^[56]。从中医角度来看,核心病机为“脾胃虚弱,

气滞湿热瘀毒阻滞”^[57]。脾胃虚弱而濡养不足、黏膜屏障功能障碍,气滞、湿热、瘀血等邪实阻滞,日久形成癌毒引发胃癌并促进转移。复方苦参注射液具有清热散结、凉血止痛等作用,能通过介导PI3K/Akt通路抑制胃癌细胞EMT,降低细胞增殖侵袭^[58]。中药威灵仙辛散咸软温通,可祛风湿通经络,治疗痰饮积聚。常春藤皂苷元作为威灵仙中的一种单体化合物可阻滞细胞周期、阻断细胞增殖、促进细胞凋亡,也可抑制TGF- β 1表达阻止EMT发生,机制与抑制PI3K/Akt信号活化相关^[59]。黄酮类物质Acacetin广泛存在于刺槐、菊花、广藿香等中药中,可通过抑制PI3K/Akt/SNAIL信号通路抑制胃癌细胞迁移侵袭及TGF- β 1诱导的EMT^[60]。

3.2.4 结直肠癌 随着疾病进展TGF- β 信号通路的抑制作用逐渐转变为肿瘤进展转移的促进因素,关键机制就是诱发EMT^[61]。PI3K/Akt信号通路可通过上调SNAIL、下调CDH1促进结直肠癌EMT发生,诱导转移^[62]。结直肠癌组织中也存在PI3K基因突变。PTEN表达丢失,引起PI3K/Akt信号通路异常激活,其中PTEN缺失也可直接促使结直肠癌细胞发生EMT^[63]。中医学中本病具有本虚标实、虚实夹杂、易于复发的特点,其中“湿、瘀”等“伏毒”或“虚、滞、瘀、郁”久伏肠络为肠瘤复发的宿根^[64],长期的瘀滞状态也能通过加重肿瘤微环境恶化而促进肿瘤扩散、转移。中药复方解毒三根汤有清热解毒之功。解毒三根汤联合PD-L1抑制剂可通过PI3K/Akt信号通路逆转EMT而抑制结直肠癌迁移侵袭^[65]。研究表明清解扶正颗粒既清热解毒又扶正补虚,能上调E-cadherin、微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)表达,下调N-钙黏着蛋白(N-cadherin)表达,降低p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt和p-mTOR/mTOR比率诱导自噬并抑制结直肠癌EMT^[66]。桂皮醛作为肉桂树皮中提取的一种生物活性物质,可通过抑制PI3K/Akt信号通路活化而抑制TGF- β 1诱导的结直肠癌细胞侵袭及EMT过程^[67]。

3.2.5 宫颈癌 宫颈癌的发生发展可能与体内不同时期的正气盛衰及瘀血程度有关,即宫颈癌的发病与湿热瘀毒互结、气血失和密切相关,毒、瘀、滞为本病核心病机^[68]。现代研究表明在宫颈癌细胞发生侵袭迁移中同样存在TGF- β 信号及其诱导的EMT^[69]。PI3K/Akt信号通路活化也能促进宫颈癌细胞迁移并刺激EMT发生^[70]。黄芪甲苷IV来源于补气中药黄芪,可通过抑制TGF- β 1逆转EMT,降低宫颈癌细胞侵袭迁移能力;同时黄芪甲苷IV对宫颈癌细胞中p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, P38 MAPK)、PI3K、Akt和mTOR磷酸化也具有抑制作用,因此其抑制EMT的作用机制可能与MAPK和PI3K信号通路有关^[68]。化湿药厚朴性苦辛温,具有燥湿消痰、下气除满的功效。厚朴酚是从厚朴中提取的一种具有抗炎、抗菌、抗肿瘤作用的化合物。厚朴酚联合5-氟尿嘧啶不仅可下调PI3K/Akt/mTOR信号通路,还可抑制EMT降低宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭,逆转5-氟尿嘧啶耐药^[69]。黄酮类化合物原花青素具有抗炎、抗氧化等功效,能抑制人宫颈癌HeLa细胞EMT,降低细胞侵袭和迁移,机制与TGF- β 1介导的SMAD通路有关^[70]。

综上,肿瘤疾病总体呈现中医“虚、毒、瘀”的病理特征,

主要病机为正气亏虚、气血失和、癌毒蕴结,且阴阳变化存在于肿瘤的各个阶段。癌毒病机理论从中医角度揭示了癌毒形成后随着精微物质耗损、脏腑组织结构功能改变,可通过特定途径从原发部位转移至特定部位实现肿瘤细胞转移扩散^[71],且EMT与痰邪致病特点相似。中医药在治疗过程中通过调理脏腑、平衡阴阳、巩固疗效、防止复发转移也体现出既病防变、瘥后防复的中医“治未病”思想,具体表现为中医药可抑制或阻断TGF-β1/PI3K/Akt信号通路着重作用于抑制细胞增殖、降低细胞侵袭及迁移能力逆转EMT,同时也凸显了中医药治疗具有增效减毒、改善耐药的优势。在临床中采用中医药治疗或配合中医药协同治疗可为肿瘤治疗带来新发展。但目前研究多以动物实验、细胞实验为主,需进一步加强临床试验提供循证证据并结合中医辨证选用相应中医药实现精准治疗减少复发,提高患者生存质量。中医药基于TGF-β1/PI3K/Akt信号通路干预EMT治疗肿瘤疾病的总结见表2。

3.3 炎症性疾病

3.3.1 哮喘 中医学将哮喘归为“喘证”“哮证”等范畴,基本病机为肺气壅塞,肺失宣降^[72]。在中医理论中“肺主气属卫”,卫气的防御功能体现在对机体免疫反应的全面调控;当出现卫虚脏损时,机体免疫功能下降,进而下调抑炎通路^[73]。过度的炎症反应可诱发上皮损伤及基底细胞异常分化,导致纤毛细胞减少、杯状细胞增生和EMT增加^[74],促进哮喘发生气道重塑。其中EMT在气道重塑过程中具有关键作用。在TGF-β1

介导EMT期间,支气管上皮细胞中核蛋白DEK过表达也可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路参与调控EMT过程^[75]。中医药治疗本病以解表、补益方药配伍为主,具有扶正(提高免疫功能)与祛邪(抑制炎症反应)兼顾的独特优势。罗欧咳祖帕复方具有温肺平喘、止咳化痰的作用,可通过减少TGF-β1产生,下调PI3K/Akt和缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)表达,减轻气道炎症和哮喘小鼠模型中气道重塑抑制EMT发展^[76]。研究表明丹龙口服液可改善哮喘小鼠气道高反应性,减少肺组织中炎症细胞浸润;在细胞实验中含丹龙口服液的血清可抑制TGF-β1诱导的人支气管上皮BEAS-2B细胞EMT,机制与Akt/糖原合酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)通路有关^[77]。而青蒿琥酯可上调miR-503表达,下调TGF-β1表达,抑制PI3K/Akt通路激活而缓解哮喘小鼠气道炎症、肺损伤和肺纤维化^[78]。

3.3.2 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) COPD以慢性炎症为重要发病机制,由反复损伤和氧化应激引起,可导致上皮丧失完整性并发生气道重塑^[74]。EMT为COPD重要的生理病理过程,炎症因子IL-17A能以TGF-β1依赖方式调节肺泡上皮细胞中胶原蛋白合成与分泌促进EMT转化^[79]。PI3K/Akt信号通路可通过调节炎症细胞活化、炎症介质释放和气道重塑参与COPD过程^[80]。研究表明在COPD模型中EMT发生存在Akt信号通路可激活参与^[81]。中医认为本病为本虚标实、虚实夹杂之证,外邪、正虚、痰饮、瘀

表2 中医药基于TGF-β1/PI3K/Akt信号通路干预EMT治疗肿瘤疾病

疾病	中药	作用机制	具体作用靶点	参考文献
乳腺癌	薯蓣丸	联合依维莫司可抑制细胞增殖,降低细胞克隆形成能力,降低细胞侵袭、迁移能力,抑制TGF-β1诱导的EMT	PTEN、PI3K、Akt、mTOR	[43]
		联合紫杉醇可降低细胞侵袭、迁移能力,减小肿瘤体积,减少EMT发生	PI3K、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR	[44]
	芪甲扶正方	抑制细胞增殖,降低细胞侵袭、迁移能力,逆转EMT	TGF-β1、Smad2/3、p-Smad2/3、Akt、p-Akt	[45]
	苦豆碱	抑制细胞增殖,降低细胞侵袭、迁移能力,逆转EMT,调节细胞周期	TGF-β1、PI3K、Akt、p-PI3K、p-Akt	[46]
肺癌	补中益气汤	改善肿瘤顺铂耐药,抑制EMT	TGF-β1、p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt	[51]
	葫芦素B	逆转细胞形态变化,抑制细胞迁移、侵袭能力,抑制TGF-β1诱导的EMT,抑制ROS产生	PI3K、Akt、p-PI3K、p-Akt、mTOR、p-mTOR、ROS	[52]
	黄芪多糖	抑制肿瘤生长和转移,调节细胞形态,调节细胞间黏附力,抑制肺腺癌细胞EMT	p-PI3K、p-Akt	[53]
胃癌	复方苦参注射液	抑制细胞增殖,抑制细胞侵袭,促进细胞凋亡,抑制胃癌细胞EMT	p-Akt1、PI3K	[58]
	常春藤皂苷元	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,调节细胞周期,抑制细胞迁移、侵袭能力,逆转TGF-β1诱导的EMT	p-Akt(Ser473)、Akt、p-PI3K-p85(Tyr458)、PI3K-p85	[54]
	Acacetin	抑制细胞迁移、侵袭能力,逆转TGF-β1诱导的EMT	p-PI3K、p-Akt、SNAIL、PI3K、Akt	[59]
结直肠癌	解毒三根汤	逆转EMT,抑制细胞迁移、侵袭能力	PI3K、Akt、p-Akt	[63]
	清解扶正颗粒	抑制结直肠肿瘤生长,抑制EMT,诱导肿瘤细胞自噬	LC3-II、自噬相关蛋白1(Beclin-1)、泛素结合蛋白62(p62)、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、p-AMPK	[64]
	桂皮醛	抑制细胞侵袭能力,抑制TGF-β1诱导的EMT	p-PI3K、p-Akt、PI3K、Akt	[61]
宫颈癌	黄芪甲苷IV	抑制细胞迁移、侵袭能力,抑制EMT	TGF-β1、pP38、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR	[68]
	厚朴酚	增强5-氟尿嘧啶疗效,抑制细胞增殖,破坏细胞骨架F-肌动蛋白结构,调节细胞间黏附,抑制细胞迁移、侵袭能力,调节EMT	p-PI3K、p-Akt、PI3K、Akt、mTOR、SNAIL、SLUG	[69]
	原花青素	抑制细胞迁移、侵袭能力,抑制EMT形成	TGF-β1、Smad2、Smad3、pSmad2、pSmad3、Smad7	[70]

血互为因果。肺脾两脏在“气、血、水”功能上关系密切。肺脾虚弱,“气、血、水”运行失调,则痰饮、瘀血停聚。此与线粒体功能障碍致ATP产生减少,细胞能量供应不足,大量ROS堆积加重氧化应激相似,最终均导致COPD发生^[82]。苦杏仁苷是中药苦杏仁的有效成分。苦杏仁苷可减轻COPD小鼠肺部炎症,可抑制肺组织气道内EMT发生,作用机制可能是抑制TGF- β 1/Smad通路^[83]。在COPD小鼠及细胞模型中,丹参酮II A磺酸钠可抑制其气道重塑与胶原沉积,通过减轻氧化应激和线粒体功能障碍抑制EMT,该保护作用与抑制TGF- β 1/Smad3和Akt/mTOR信号通路有关^[84]。山柰酚为玉屏风散调控Akt1通路的活性成分,研究表明其能抑制PI3K/Akt信号通路而抑制COPD炎症反应和ECM损伤^[85]。

3.3.3 克罗恩病 克罗恩病的发生多由于脾肾亏虚,湿从内生,日久化热,湿热壅滞肠间与气血相搏结,损伤肠络,血败肉腐,内溃成疡^[86]。克罗恩病患者肠道上皮细胞EMT会导致肠上皮结构中断、肠道屏障功能受损而加剧菌群失调和肠道炎症。TGF- β 1的过表达是EMT的主要诱导剂,可能诱发结肠狭窄^[87]。PI3K/Akt信号通路激活则能够通过加剧免疫耐受和炎症促进肠上皮细胞EMT,使克罗恩病进一步恶化^[88]。研究发现三棱丸方能发挥活血化痰功效改善克罗恩病肠纤维化大鼠模型纤维化程度,抑制TGF- β 1诱导肠上皮IEC-6细胞EMT^[89]。香砂六君子丸具有益气健脾、燥湿化痰止泻之功,可通过抑制PI3K/Akt和MAPK信号通路有效减轻2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的结肠炎症,保护肠道屏障功能,预防并治疗克罗恩病^[90]。乌梅丸温肾暖脾、清热和中。实验表明其能通过下调促炎性NF- κ Bp65和STAT3信号通路与促纤维化TGF- β /Smad和Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,减少结肠成纤维细胞增殖并抑制EMT,延缓肠道纤维化进展,预防克罗恩病并发症发生^[91]。

综上,中医药多通过调节TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路降低炎症反应、抑制氧化应激、改善EMT,进而缓解炎症性疾病。

不同炎症性疾病有各自变化显著、具有代表性的炎症因子,在临床中较EMT更容易发现,因此,可进一步关注并分析这些炎症因子的调控机制与TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路及EMT发生的互作关系,以期在临床中能以炎症因子变化警示EMT发生。中医药基于TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路干预EMT治疗炎症性疾病的总结见表3。

4 小结与展望

TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路为EMT核心通路之一,与纤维化疾病(肾纤维化、肺纤维化、肝纤维化)发生、肿瘤疾病(乳腺癌、肺癌、胃癌、结直肠癌、宫颈癌)转移与耐药、炎症性疾病(哮喘、COPD、克罗恩病)组织结构改变等关系密切。同时中医药抑制TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路逆转EMT在阻止疾病发生发展中已展现出巨大优势。中医学认为信号通路调控EMT发生与癥积形成相似,且EMT与痰邪特点相似,伴随着EMT发生,细胞的迁移能力显著增强,易于向全身转移,此与痰邪具有随气流行、无处不到的特点相吻合,PI3K/Akt信号通路与中医毒、瘀的病机也存在潜在关联^[92-93]。因此,TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路诱导EMT而导致疾病发生的过程可从痰、毒、瘀、虚4个方面概括。毒邪外侵,气机郁遏,血行不畅而成瘀,血瘀既久则可生痰;正气不足,脏腑功能失调,痰湿内生,痰湿壅盛亦可致瘀,相互胶结,促进疾病发生发展^[94]。EMT相关疾病的基本病机均可概括为本虚标实,因此,不论是扶正祛邪的治疗纲领还是通过TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路改善EMT可治疗多种疾病均体现了中医学异病同治的治疗特点,但由于个人体质与病邪盛衰在具体治疗中对痰、毒、瘀、虚的重点把控也凸显出辨证论治的特点,如:治疗纤维化疾病时多以改善ECM沉积、减少细胞活化为重,治疗肿瘤疾病时多以抑制细胞增殖、降低细胞侵袭及迁移能力、改善耐药为主,治疗炎症性疾病时以降低炎症反应、抑制氧化应激为主,分别针对其关键病理改变发挥治疗作用。但仍有部分方面有待完善:(1)文中提到的部分中医药治疗已被证明可通过抑

表3 中医药基于TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路干预EMT治疗炎症性疾病

疾病	中药	作用机制	具体作用靶点	参考文献
哮喘	罗欧咳祖帕复方	抑制细胞增殖、迁移能力,逆转TGF- β 1诱导BEAS-2B细胞EMT,缓解气道炎症	p-PI3K、p-Akt、HIF-1 α 、TGF- β 1、IL-4、IL-13	[76]
	丹龙口服液	减少炎症细胞浸润、胶原蛋白沉积,抑制细胞迁移能力,逆转TGF- β 1诱导BEAS-2B细胞EMT	TGF- β 1、p-Akt、p-GSK-3 β	[77]
	青蒿琥酯	减少炎症细胞浸润,减轻气道上皮水肿和变性,缓解肺纤维化程度	TNF- α 、IL-6、miR-503-5p、TGF- β 1、Akt、p-Akt	[78]
COPD	苦杏仁苷	改善细胞形态,保护肺功能,减少炎症细胞浸润,抑制EMT	TGF- β 1、Smad2、p-Smad2、Smad3、p-Smad3	[83]
	丹参酮II A磺酸钠	减轻气道重塑,抑制EMT,抑制细胞氧化应激,减轻细胞线粒体功能障碍	ROS、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、ATP、线粒体融合蛋白2(Mfn2)、线粒体分裂蛋白1(Fis1)、TGF- β 1、Smad3、p-Smad3、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR	[84]
	山柰酚	缓解ECM损伤,抑制炎症反应	IL-1 β 、TNF- α 、I型前胶原羧基端前肽(PICP)、I型胶原羧基末端交联肽(ICTP)、Akt1、p-Akt1	[85]
克罗恩病	三棱丸	降低肠组织中胶原含量,减少炎症细胞浸润,逆转TGF- β 1诱导EMT	TGF- β 1、纤维黏连蛋白(FN)、结缔组织生长因子(CTGF)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)、SMAD2/3、p-SMAD3	[89]
	香砂六君子丸	抑制炎症、修复肠道屏障	IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、闭锁小带蛋白-1(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、c-Jun、氨基末端激酶(JNK)、p-JNK、p38、p-p38	[90]
	乌梅丸	降低纤维化标志物表达,抑制结肠成纤维细胞增殖,抑制EMT	IL-6、 γ 干扰素(IFN- γ)、NF- κ B p65、STAT3、TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin	[91]

制TGF-β1诱导EMT进程治疗疾病,但具体作用机制尚未明确或已证实可通过该信号通路调控疾病,但未检测EMT相关蛋白变化,均可进一步设计实验以全面探索药物的作用机制与过程;(2)部分实验未能使用通路抑制剂或激动剂以明确药物对该通路的靶向作用,值得进一步探究;(3)相关中药复方、单味中药及中药活性成分能够调控细胞周期、细胞凋亡、炎症性信号通路而发挥抗EMT作用。我们也可深入探讨相关机制与TGF-β1/PI3K/Akt信号通路调控EMT的交互作用。

参考文献

[1] ZHANG N, NG A S, CAI S J, et al. Novel therapeutic strategies: Targeting epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): e358-e368.

[2] QIN J, XU J. Arginine methylation in the epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *FEBS J*, 2022, 289(23): 7292-7303.

[3] KATSUNO Y, DERYNCK R. Epithelial plasticity, epithelial-mesenchymal transition, and the TGF-β family[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(6): 726-746.

[4] MAHARATI A, MOGHBELI M. PI3K/AKT signaling pathway as a critical regulator of epithelial-mesenchymal transition in colorectal tumor cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 201.

[5] LUO K X. Signaling cross talk between TGF-β/Smad and other signaling pathways[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(1): a022137.

[6] CHEN Y, FAN Y, GUO D Y, et al. Study on the relationship between hepatic fibrosis and epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cells[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2020, 129: 110413.

[7] PANG Q Y, TAN T Z, SUNDARARAJAN V, et al. 3D genome organization in the epithelial-mesenchymal transition spectrum[J]. *Genome Biol*, 2022, 23(1): 121.

[8] TABELI Y, NAKAJIMA Y. IL-1β-activated PI3K/AKT and MEK/ERK pathways coordinately promote induction of partial epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 392.

[9] TAKI M, ABIKO K, UKITA M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17): 4669-4679.

[10] KIM K K, SHEPPARD D, CHAPMAN H A. TGF-β1 signaling and tissue fibrosis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(4): a022293.

[11] MASSAGUÉ J, SHEPPARD D. TGF-β signaling in health and disease[J]. *Cell*, 2023, 186(19): 4007-4037.

[12] DANG X, FANG L L, JIA Q Q, et al. TGF-β1 upregulates secreted protein acidic and rich in cysteine

expression in human granulosa-lutein cells: A potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 101.

[13] QIN W M, CAO L H, MASSEY I Y. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(11): 4045-4059.

[14] XIAO C L, YIN W C, ZHONG Y C, et al. The role of PI3K/Akt signalling pathway in spinal cord injury[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2022, 156: 113881.

[15] ROSHAN M K, SOLTANI A, SOLEIMANI A, et al. Role of AKT and mTOR signaling pathways in the induction of epithelial-mesenchymal transition (EMT) process[J]. *Biochimie*, 2019, 165: 229-234.

[16] 梁可克, 王志旺, 黄柯婷, 等. PI3K-AKT信号通路调控慢阻肺气道重塑及中药干预作用研究新进展[J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(5): 103-108.

[17] 张燕. TGF-β1通过PI3K/AKT通路对绒毛膜癌细胞生物学功能的研究[D]. 延安: 延安大学, 2023.

[18] 沈金峰, 胡芳, 黄伟, 等. 肾纤维化中医病机与Wnt/β-catenin信号通路的关系[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(11): 1548-1549, 1613.

[19] WANG P H, CHEN W, LI B J, et al. Exosomes on the development and progression of renal fibrosis [J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(11): e13677.

[20] 鲁茜. TGF-β1/PI3K/Akt信号通路在糖尿病肾病中的作用[D]. 南京: 南京医科大学, 2013.

[21] 张燕妮, 段宇鑫, 柏艺, 等. 驱动肾小管间质纤维化的新机制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(3): 348-353.

[22] TUOHETI K, BAI X J, YANG L J, et al. Forsythiaside A suppresses renal fibrosis and partial epithelial-mesenchymal transition by targeting THBS1 through the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 129: 111650.

[23] WANG Z H, CHEN Z, LI B S, et al. Curcumin attenuates renal interstitial fibrosis of obstructive nephropathy by suppressing epithelial-mesenchymal transition through inhibition of the TLR4/NF-κB and PI3K/AKT signalling pathways[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 828-837.

[24] 熊世红, 杨成, 潘德璋, 等. 黄精皂苷对TGF-β1诱导的HK-2细胞EMT、补体系统和PI3K/AKT/NF-κB信号通路的影响[J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(2): 157-163.

[25] 郭晶晶, 甄华, 张胜巍, 等. 基于网络药理学与实验验证研究葶苈抗肺纤维化的作用机制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(10): 1120-1133.

[26] 邹潇, 曾玉兰. PI3K/Akt信号通路对转化生长因子β1诱导的人肺上皮-间质细胞转分化的影响[J]. *实用医学杂志*,

- 2012,28(3):358-360.
- [27] 杨浩,贺晓萱,苗心宇,等.中药复方治疗肺纤维化的用药规律[J].中医药导报,2025,31(9):157-163.
- [28] 陈思玉,曹政华,许荣,等.从“痹”论治特发性肺纤维化的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2026,32(6):254-264.
- [29] 卫杨林.基于PI3K/Akt信号通路探究补阳还五汤抗肺纤维化的作用及机制研究[D].上海:上海中医药大学,2019.
- [30] 范卫锋.冬虫夏草繁育品抗肺纤维化作用与机制研究[D].广州:广州中医药大学,2022.
- [31] 王家才.基于网络药理学及体外实验研究金莲花黄酮抑制肺纤维化的机制[D].临沂:临沂大学,2023.
- [32] 李雨珂,刘陆伟,苏悦,等.基于络病理论探讨通法治疗肝纤维化的作用机制[J].辽宁中医杂志,2025,52(4):51-54.
- [33] 赵慧兰,刘宗绪,李淑敏,等.微环境不同组动态变化调控肝纤维化发展的特征与机制[J].临床肝胆病杂志,2025,41(4):755-760.
- [34] 杨星,王振,李淑娣,等.基于PI3K/Akt信号通路探讨中药活性成分抗肝纤维化的研究现状[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(13):230-240.
- [35] 康帅,汪美霞,陶庄,等.基于网络药理学和临床研究探讨肝豆扶木颗粒调节肝豆状核变性肝纤维化的机制[J].中成药,2024,46(9):3099-3103.
- [36] 干佳岑,彭孟云,蒲清荣,等.基于PI3K/Akt信号通路探讨和枢消积方对肝纤维化大鼠的影响[J].中成药,2024,46(7):2400-2406.
- [37] JI D, ZHAO Q, QIN Y W, et al. Germacrone improves liver fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway[J]. Cell Biol Int, 2021, 45(9):1866-1875.
- [38] 唐苑,赵楠,张晓珣,等.青蒿琥酯通过PI3K/Akt/mTOR信号通路改善DDC诱导的胆汁淤积性肝纤维化[J].陆军军医大学学报,2023,45(10):1001-1009.
- [39] 杨靖,李英,曾莉,等.中医药治疗纤维化疾病的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(3):270-278.
- [40] 姚志华,李柳,施丽娜,等.基于癌毒病机理论辨治乳腺癌肝转移[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(5):112-115.
- [41] RAJENDRAN P, BEN AMMAR R, AL-SAEEDI F J, et al. Thidiazuron decreases epithelial-mesenchymal transition activity through the NF- κ B and PI3K/AKT signalling pathways in breast cancer[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(24):14525-14538.
- [42] ZHAO X X, QU J K, LIU X, et al. Baicalein suppress EMT of breast cancer by mediating tumor-associated macrophages polarization[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(8):1528-1540.
- [43] 骆小珊,谢甦,冯豆豆,等.薯蓣丸联合依维莫司对TGF- β 1诱导三阴性乳腺癌细胞上皮间质转化的抑制作用[J].中成药,2025,47(7):2190-2197.
- [44] 黄雅珍,朱曼荆,朱久龙,等.薯蓣丸联合紫杉醇抑制三阴性乳腺癌侵袭转移的作用机制[J].中成药,2023,45(5):1454-1462.
- [45] 陈健.芪甲扶正方通过调控EMT抑制他莫昔芬耐药乳腺癌转移及机制研究[D].北京:北京中医药大学,2022.
- [46] 刘婕.苦豆碱对人三阴性乳腺癌细胞上皮间质转化和细胞周期的影响[D].南昌:江西中医药大学,2022.
- [47] 郑风雨,李佳,孙旭,等.中医药抑制肺癌侵袭转移的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(14):293-302.
- [48] AFTABI S, BARZEGAR BEHROOZ A, CORDANI M, et al. Therapeutic targeting of TGF- β in lung cancer[J]. FEBS J, 2025, 292(7):1520-1557.
- [49] 魏文海,李兴芳,赵琼,等.PI3K/Akt/mTOR信号通路抗非小细胞肺癌的机制及中药干预研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(23):218-226.
- [50] 李笑,李洪利,尹崇高.TGF- β 1通过PI3K/AKT/ARK5/Snail信号通路促进非小细胞肺癌SPC-A1细胞的上皮-间质转化[J].中国生物化学与分子生物学报,2015,31(7):710-715.
- [51] 王莹,张颖,高原,等.补中益气汤对TGF- β 1诱导的肺癌荷瘤裸鼠移植瘤PI3K/AKT信号通路的影响[J].中国免疫学杂志,2022,38(19):2336-2341.
- [52] YUAN R, FAN Q M, LIANG X W, et al. Cucurbitacin B inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in NSCLC through regulating ROS and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. Chin Med, 2022, 17(1):24.
- [53] 张颖,王淳,于丹,等.基于PI3K/Akt信号通路探讨黄芪多糖对肺腺癌A549/DDP细胞移植瘤EMT进程的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(23):51-58.
- [54] 黄攀.常春藤皂苷元通过PI3K/AKT信号通路抑制TGF- β 1诱导的胃癌HGC-27细胞上皮间质转化[D].南京:南京中医药大学,2021.
- [55] 张子杭.TGF- β 通路的激活与阻断对人胃癌HGC-27细胞增殖、侵袭生物学行为的影响[D].贵阳:贵州医科大学,2022.
- [56] JIANG L, CHEN Y, MIN G T, et al. Bcl2-associated athanogene 4 promotes the invasion and metastasis of gastric cancer cells by activating the PI3K/AKT/NF- κ B/ZEB1 axis[J]. Cancer Lett, 2021, 520:409-421.
- [57] 庄严,杜羽佳,崔铭铉,等.中医药调控NF- κ B相关信号通路干预慢性胃炎“炎癌转化”研究进展[J].中国中药杂志,2025,50(24):6781-6796.
- [58] LI L, WANG K S, LIU Z G, et al. Compound Kushen injection inhibits EMT of gastric cancer cells via the PI3K/AKT pathway[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1):161.
- [59] ZHANG G T, LI Z Y, DONG J H, et al. Acacetin

- inhibits invasion, migration and TGF- β 1-induced EMT of gastric cancer cells through the PI3K/Akt/Snail pathway[J]. *BMC Complement Med Ther*,2022,22(1):10.
- [60] ZHANG Y X, YANG Y M, QI X, et al. SLC14A1 and TGF- β signaling: A feedback loop driving EMT and colorectal cancer metachronous liver metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2024,43(1):208.
- [61] 李洁玘,秦垠,邹玺,等.桂皮醛通过PI3K/Akt信号通路抑制TGF- β 1诱导的结肠癌细胞LoVo上皮间质转化[J].*中国实验方剂学杂志*,2017,23(18):105-111.
- [62] 张北平,魏玮,李爱民,等.结直肠癌瘤及早期结直肠癌中西医结合诊治专家共识(2021)[J].*中医杂志*,2022,63(10):989-997.
- [63] SHAN F Y, SUN L T, ZHANG L Y, et al. Inhibition to epithelial-mesenchymal transition and metastatic potential in colorectal cancer cell by combination of traditional Chinese medicine formulation Jiedu sangen decoction and PD-L1 inhibitor[J]. *Integr Cancer Ther*, 2020,19:1534735420972486.
- [64] ZHU X Q, CHEN Y A, LIN M H, et al. Qingjie fuzheng granule inhibits EMT and induces autophagy in colorectal cancer via mTOR signaling pathways[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2021,2021:9950499.
- [65] 夏梦鸽,赵子昳,高蕊,等.基于PI3K/Akt信号通路探讨中药干预宫颈瘤研究进展[J/OL].*中成药*,1-5[2025-10-29]. <https://link.cnki.net/urlid/31.1368.R.20250717.1400.004>.
- [66] HSIEH Y S, CHU S C, HUANG S C, et al. Gossypol reduces metastasis and epithelial-mesenchymal transition by targeting protease in human cervical cancer[J]. *Am J Chin Med*,2021,49(1):181-198.
- [67] TAN B, WIKAN N, LIN S K, et al. Inhibitory actions of oxyresveratrol on the PI3K/AKT signaling cascade in cervical cancer cells[J]. *Biomedicine Pharmacother*,2024,170:115982.
- [68] ZHANG L, ZHOU J, QIN X K, et al. Astragaloside IV inhibits the invasion and metastasis of SiHa cervical cancer cells via the TGF- β 1-mediated PI3K and MAPK pathways[J]. *Oncol Rep*,2019,41(5):2975-2986.
- [69] CHEN Y Y, CHEN S S, CHEN K T, et al. Magnolol and 5-fluorouracil synergy inhibition of metastasis of cervical cancer cells by targeting PI3K/AKT/mTOR and EMT pathways[J]. *Chin Herb Med*,2024,16(1):94-105.
- [70] 张蕾,黄华明,周杰,等.原花青素对宫颈癌HeLa细胞上皮间质转化的抑制作用[J].*中成药*,2021,43(7):1733-1740.
- [71] 郭天灏,李柳,程海波.基于癌毒病机理论浅谈中医预防肿瘤研究进展[J].*时珍国医国药*,2025,36(12):2332-2338.
- [72] 任雪雷,李建保,田金娜.基于“肾阳虚-痰气交阻-痰瘀互结”探析哮喘的病机[J].*中医药导报*,2022,28(1):168-171.
- [73] 于国竞,李杰,于汶仟,等.从“卫虚脏损”论治慢性气道炎症性疾病中的激素抵抗[J].*环球中医药*,2025,18(9):1865-1868.
- [74] RABY K L, MICHAELOUDES C, TONKIN J, et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD[J]. *Front Immunol*,2023,14:1201658.
- [75] SONG Y L, WANG Z G, JIANG J Z, et al. DEK-targeting aptamer DTA-64 attenuates bronchial EMT-mediated airway remodelling by suppressing TGF- β 1/Smad, MAPK and PI3K signalling pathway in asthma[J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(23):13739-13750.
- [76] LIU J N, LI L, HAN X, et al. Loke zupa decoction attenuates bronchial EMT-mediated airway remodelling in chronic asthma through the PI3K-Akt/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Pharm Biol*,2023,61(1):1332-1342.
- [77] LIU B W, XIANG M, ZHOU M Q, et al. Pharmacological effects and mechanisms of danlong oral liquid in asthma airway remodeling: Insights from serum medicinal chemistry, network pharmacology, and experimental validation[J]. *J Ethnopharmacol*,2025,340:119259.
- [78] 王丽艳,倪文昌,边俊梅.青蒿琥酯对哮喘小鼠miR-503及PI3K/AKT通路的影响[J].*中药材*,2024,47(10):2620-2623.
- [79] LIU M L, WU K, LIN J D, et al. Emerging biological functions of IL-17A: A new target in chronic obstructive pulmonary disease?[J]. *Front Pharmacol*,2021,12:695957.
- [80] WANG C X, ZHOU J D, WANG J Q, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD[J]. *Sig Transduct Target Ther*,2020,5(1):248.
- [81] SU X S, WU W J, ZHU Z X, et al. The effects of epithelial-mesenchymal transitions in COPD induced by cigarette smoke: An update[J]. *Respir Res*,2022,23(1):225.
- [82] 王诗怡,于淼,何鑫垚,等.基于脾-线粒体相关性探讨慢性阻塞性肺疾病发病机制及治疗原则[J].*中国实验方剂学杂志*,2026,32(3):258-264.
- [83] 方克勇.苦杏仁苷对慢性阻塞性肺疾病小鼠肺组织上皮间质转化的作用及机制研究[D].长春:吉林大学,2018.
- [84] 钱晶.丹参酮II A磺酸钠对香烟烟雾暴露诱导的慢性阻塞性肺疾病的作用机制研究[D].呼和浩特:内蒙古医科大学,2021.
- [85] 丁敏,甄海宁,王倩,等.山柰酚通过抑制PI3K/AKT信号

- 通路抑制COPD模型细胞炎症反应和细胞外基质损伤[J]. 中药材, 2024, 47(8): 2063-2066.
- [86] 曾耀明, 汪洋鹏, 柯晓. 基于藏象学说论治炎症性肠病的理论探讨[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10): 2375-2377.
- [87] JIANG H, SHEN J, RAN Z. Epithelial-mesenchymal transition in Crohn's disease[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(2): 294-303.
- [88] WANG Z Z, ZHOU H H, CHENG F, et al. miR-21 negatively regulates the PTEN-PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in Crohn's disease by altering immune tolerance and epithelial-mesenchymal transition[J]. Discov Med, 2022, 34(171): 45-58.
- [89] 徐速. 三棱丸方对克罗恩病肠纤维化的影响及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [90] ZHENG L L, WEI Z Y, NI X, et al. Exploring the therapeutic potential of Xiangsha Liujunzi Wan in Crohn's disease: From network pharmacology approach to experimental validation[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337(Pt 2): 118863.
- [91] WU F, SHAO Q Q, HU M L, et al. Wu-Mei-Wan ameliorates chronic colitis-associated intestinal fibrosis through inhibiting fibroblast activation[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 252: 112580.
- [92] 李长洋. 基于上皮间质转化理论探讨健脾化痰法抑制肺癌转移的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [93] 丁毓雪, 苏志威, 薛娟, 等. 中医药调控PI3K/Akt信号通路治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(6): 307-315.
- [94] 张一鸣, 王子健, 田辛晨, 等. 肝癌免疫抑制性肿瘤微环境的痰瘀病机与治疗策略[J]. 中医杂志, 2025, 66(14): 1444-1449.

(收稿日期: 2025-04-23 编辑: 刘国华)

(上接第108页)深入探究。

综上所述, 采用通督调神针法联合TOT干预中风后偏瘫患者效果显著, 不仅可有效减轻患者神经功能损伤, 同时可提高患者肢体功能及日常生活能力, 值得临床推介。

参考文献

- [1] 王家艳, 许玉皎, 林晓伟, 等. 加减桂枝汤泡洗对缺血性中风病(中经络)急性期偏瘫患者的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(30): 3851-3855.
- [2] 朱冬燕, 刘苏, 王梁, 等. 重复经颅磁刺激联合任务导向性训练对脑卒中患者下肢功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(8): 1046-1050.
- [3] 卫生部疾病控制司, 中华医学会神经病学分会. 中国脑血管病防治指南(节选)[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6(5): 403, 425.
- [4] 李平, 吴钟璇, 张云如, 等. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 2.
- [5] 刘勇, 范红阳. 关刺四缝穴对中风后手指痉挛性瘫手功能的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(6): 593-596.
- [6] 路晟, 程飞, 陈乾. 滋阴通络方联合针刺治疗中风恢复期偏瘫患者临床观察[J]. 山东医药, 2020, 60(7): 77-79.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 99-104.
- [8] 曾超, 李霞, 张淑青, 等. 芒针阴阳透刺法联合温阳通络汤治疗中风后痉挛性偏瘫临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(17): 210-214.
- [9] 林君, 李瀛, 徐超. 填阴汤加味联合康复训练对老年中风后偏瘫患者肢体功能恢复的影响[J]. 新中医, 2021, 53(5): 189-192.
- [10] 张洁, 付晓康, 王勇勇, 等. 基于日常生活活动动作分析的任务导向性训练对卒中患者的康复疗效[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2022, 44(7): 595-598.
- [11] 路晟, 程飞, 陈乾. 滋阴通络方联合针刺治疗中风恢复期偏瘫患者临床观察[J]. 山东医药, 2020, 60(7): 77-79.
- [12] 汤敬一, 王友刚, 韩为, 等. 通督调神针刺联合腹针治疗中风后偏瘫疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(8): 173-176.
- [13] 唐晓敏, 丁锐, 姚舒雅, 等. 电针督脉穴对脑梗死恢复期患者神经功能恢复及炎症因子、凝血状态影响时效性临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(7): 7-10.
- [14] 于建锋, 张丽, 彭飞, 等. 电针任督联合疏血通注射液治疗急性脑梗死临床疗效及对血清超敏C-反应蛋白的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(2): 34-37.
- [15] 王波, 刘建浩, 王天磊, 等. 祛瘀通络汤和督脉三针联合常规治疗对急性脑梗死患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(9): 2541-2543.
- [16] 汤敬一, 王友刚, 韩为, 等. 通督调神针刺联合腹针治疗中风后偏瘫疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(8): 173-176.
- [17] 江勇, 徐磊, 郝群, 等. 针刺督脉和夹脊穴为主对脑梗死病人平衡功能的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(9): 1187-1189.
- [18] 袁勤, 王颖, 沈志强, 等. 通督调神针刺联合阴阳平衡透穴巨刺法治疗卒中后偏瘫疗效观察[J]. 四川中医, 2024, 42(7): 179-183.

(收稿日期: 2025-09-24 编辑: 李海洋)