

· 综 述 ·

PI3K/Akt/mTOR 通路在脑缺血再灌注损伤的分子机制及治疗干预研究进展

曹靖兰¹综述,陈 婷¹审校,张 霞¹,刘金彦²,岳红梅^{3△}

(1. 济宁医学院临床医学院,山东 济宁 272067; 2. 济宁市第一人民医院肾内科,山东 济宁 272011; 3. 济宁市第一人民医院神经内科,山东 济宁 272011)

[摘要] 及时恢复脑组织血液灌注是提高脑缺血患者生存率的最佳方式,但血流灌注恢复会导致脑组织缺血再灌注损伤。自噬是神经细胞的自我保护机制,胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/苏氨酸蛋白激酶 C(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路调节细胞自噬在清除衰老损伤的细胞器、改善细胞能量代谢和减少细胞凋亡方面具有重要作用。该文主要对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路介导的细胞自噬的病理、生理机制及当下的治疗干预进行综述,为改善脑缺血患者的预后及药物研发提供参考。

[关键词] PI3K; Akt; mTOR; 信号通路; 脑缺血再灌注; 分子机制; 治疗干预

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.16.022 **中图法分类号:**R74;R54

文章编号:1009-5519(2023)16-2812-05 **文献标识码:**A

Research progress on molecular mechanism and therapeutic intervention of PI3K/Akt/mTOR pathway in cerebral ischemia-reperfusion injury

CAO Jinglan¹, CHEN Ting¹, ZHANG Xia¹, LIU Jinyan², YUE Hongmei^{3△}

(1. School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China; 2. Department of Nephrology, Jining First People's Hospital, Jining, Shandong 272011, China; 3. Department of Neurology, Jining First People's Hospital, Jining, Shandong 272011, China)

[Abstract] The timely recovery of cerebral blood perfusion is the best way to improve the survival rate of patients with cerebral ischemia, however, the recovery of cerebral blood perfusion may also induce cerebral ischemia-reperfusion injury. Autophagy is the self-protection mechanism of neurons. The regulation of cell autophagy by intracellular phosphatidylinositol kinase (PI3K)/threonine protein kinase C (Akt)/target of rapamycin (mTOR) pathway plays an important role in eliminating aging damaged organelles, improving cell energy metabolism and reducing cell apoptosis. The pathophysiological mechanism of cell autophagy mediated by PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and the current therapeutic intervention were reviewed in this article, so as to provide reference for improving the prognosis of patients with cerebral ischemia and drug research and development.

[Key words] PI3K; Akt; mTOR; Signaling pathway; Cerebral ischemia reperfusion; Molecular mechanism; Therapeutic intervention

脑卒中是由代谢综合征、血管疾病、全身多器官功能异常引起的脑组织血液循环障碍性疾病^[1],分为缺血性脑卒中与出血性脑卒中,据统计,由血管闭塞引起的缺血性脑卒中占脑卒中患者的 87%,具有极高的致残率与死亡率^[2]。缺血性脑卒中的治疗多以抗凝、溶栓、取栓,恢复缺血区血液供应为主,但血供恢复的同时,能量与代谢功能紊乱,炎症反应出现促使神经细胞凋亡的风险明显增加,是脑卒中患者溶栓后病情加重的主要原因^[3]。胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/苏氨酸蛋白激酶 C(Akt)/雷帕霉素靶蛋白

(mTOR)信号通路介导自噬在降低神经元兴奋性毒性,减少氧化应激与细胞凋亡,提高神经元的抵抗力,减少再灌注后神经元的损伤方面是当下研究热点^[4],本文就 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在缺血再灌注损伤方面的研究进展综述如下。

1 脑缺血再灌注损伤的病理、生理机制

在生理条件下,细胞内糖酵解和线粒体氧化磷酸化驱动电子传递链的转移和三磷酸腺苷(ATP)酶将二磷酸腺苷(ADP)转化为 ATP,活性氧(ROS)的产生和清除处于动态平衡状态;小胶质细胞作为神经系

△ 通信作者, E-mail: yhm5413@sina.com.

统常驻免疫细胞,参与大脑发育中神经网络的形成,并协助学习、睡眠、记忆等许多大脑高级功能^[5]。当脑组织血液灌注不足时,紧密连接蛋白从膜转移到细胞质中,血-脑屏障的通透性增加^[6],谷氨酸等兴奋性氨基酸对 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体激活产生兴奋性毒性,缺氧-葡萄糖剥夺与 ATP 缺乏致使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶动力不足,细胞内外 Na^+ 、 K^+ 交换障碍,内环境 PH 下降激活细胞内酸敏感性钙离子通道导致钙超载^[7],发生水肿的脑组织进一步向外压迫毛细血管及微血管,形成脑组织缺血半暗带^[8]。经过介入治疗后,脑组织血液再通虽能减少缺血半暗带面积,但小胶质细胞迅速激活和增殖产生的炎症因子与神经营养因子堆积, Ca^{2+} 超载、氧化应激和凋亡机制造成神经细胞大面积死亡^[9]。

2 细胞凋亡与自噬

细胞凋亡是一个相对有序的、延迟的、能量依赖的动态过程,取决于促凋亡分子与抗凋亡分子的比例^[10]。B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)和兔抗人单克隆抗体(Bax)是 Bcl-2 家族的成员;Bcl-2 是一种抗凋亡蛋白、抗氧化蛋白,可以有效清除自由基,Bax 是一种促凋亡蛋白,Bax/Bcl-2 比值被认为是细胞凋亡的重要预测因子^[11]。当 Bcl-2/Bax 比例降低时,半胱氨酸蛋白酶-3(caspases-3)级联启动,导致聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)的裂解,最终导致细胞凋亡^[10]。

自噬机制广泛存在于神经组织中,在缺氧-葡萄糖剥夺和脑缺血期间可被迅速激活,自噬小体与自噬溶酶体与衰老损伤的细胞器与大分子物质结合并进行降解,部分回收并将其转化为有利于细胞生存的营养物质,进入细胞内再次循环使用,为重要的细胞代谢活动和细胞存活提供能量,有利于神经系统损伤后的修复^[12]。

3 PI3K/Akt/mTOR 通路介导的自噬与缺血再灌注损伤

mTOR 是一种自噬抑制剂,微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)、Beclin-1、mTOR 是自噬与细胞凋亡的关键调控因子^[13]。LC3 是自噬小体内的标志物,LC3-II 与 LC3-I 的比值可充分反映自噬小体的数量变化^[14]。Beclin-1 作为自噬的调节因子,其通过膜招募机制与 PI3K 相互作用,使得自噬和凋亡之间的蛋白质网络可以高度互联^[15]。缺血再灌注条件下,Bax 是 Bcl-2 家族的促凋亡基因,可增加线粒体的通透性,与 Bcl-2 抗凋亡蛋白结合,促进线粒体膜释放细胞色素 c,进一步激活活化 caspase-9 和 caspase-3 的蛋白酶系统,导致染色质的凝结、DNA 的碎片化,并最终在组织中凋亡^[16]。再灌注使 mTOR 活化受抑制,自噬相关基因蛋白 5(Atg5)招募 LC3,LC3-I 在细胞质中以酶的方式破坏一小部分多肽转化为 LC3-II,参与自噬前体结构的延伸;通过结合自噬相关基因蛋白 7

(Atg7)作为连接酶参与扩大的吞噬团结构,选择性捕获目标底物并与溶酶体融合形成自噬小体^[17]。自噬小体的形成一方面促使 caspase 依赖性和 caspase 非依赖性细胞凋亡信号通路启动,另一方面使缺氧诱导解偶联蛋白的缺失的线粒体发生自噬和凋亡^[18],过氧化产物释放减少,脑微血管内皮细胞的膜蛋白极性免受过氧化物引起的二次损伤^[19]。与此同时,封闭蛋白 5Clnd5 受阻断,血-脑屏障的完整性得以保持^[20]。因此,自噬程序可适当提高神经细胞对恶劣环境下的耐受能力,减轻缺血性脑损伤,但无序、过度自噬导致细胞凋亡增加,血-脑屏障功能下降,神经系统功能的发生持续性退化^[21]。

大量研究表明,PI3K/Akt/mTOR 信号通路是一种重要的膜受体通路,以 PI3K/Akt/mTOR 通路为主轴,多种因子共同参与,在炎症、细胞凋亡和氧化应激中发挥着重要作用^[22]。JIN 等^[23]在出血性转化患者和大脑中动脉闭塞/再灌注小鼠模型中发现,circ-FoxO3 主要通过隔离 mTOR 和 E2F 转录因子 1(E2F1)抑制 mTORC1 活性,从而促进自噬清除细胞毒性聚集物,改善血-脑屏障完整性。YU 等^[24]研究证实,IGF-1 在大鼠神经细胞中通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路通过非氧依赖性机制触发大量缺氧诱导基因的转录,HIF-1 大量表达,促使介导的 GLUT3 表达,可改善葡萄糖代谢。PAN 等^[25]从皮质半暗带提取物中发现 Bcl-2 可以转位到线粒体中,Bcl-2/Rac1 复合体通过调节 ROS 的生成来诱导线粒体的氧化改变,抑制 Rac1 可通过 PI3K/Akt/mTOR 途径激活自噬减少线粒体中 Bcl-2/Rac1 复合体的形成。PI3K/Akt/mTOR 上游因子 PTEN 的激活可明显改善缺血再灌注引起的氧化应激损伤与细胞凋亡^[26]。HE 等^[27]将骨髓间充质干细胞移植到大脑中动脉闭塞的大鼠体内,分析表明骨髓间充质干细胞移植可促进脑缺血再灌注损伤大鼠的行为恢复,减少脑梗死体积及凋亡细胞数量,通过 westernblotting 证实骨髓间充质干细胞移植在脑缺血再灌注损伤中的保护作用可能与通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制自噬有关。Seipin 是一种内质网膜蛋白,在人类的中枢神经系统中含量最高。最近有研究报道,miR-187-3p 水平的升高抑制 Seipin 的表达,神经元 Seipin 缺失减少了自噬体的形成,通过减少对 Akt/mTOR 信号中过氧化物酶体增殖物激活 γ 受体的抑制,导致 tau 蛋白的过度磷酸化和聚集,加重 I/R 诱导的脑损伤^[28]。HE 等^[29]利用 PEDF 特异性 siRNA 敲除嗅黏膜间充质干细胞中的 PEDF 证明,在嗅黏膜间充质干细胞中分泌 PEDF 可以使大鼠神经细胞免受高尔基体介导的应激反应,促进 PI3K/Akt/mTOR 通路的磷酸化,防止过度自噬。

4 基于 PI3K/Akt/mTOR, 多种药物减轻缺血再灌注损伤

25-羟基胆固醇(25-HC)作为甾醇分子参与胆固醇和脂类代谢。LIN 等^[30]发现在缺血再灌注后的脑组织中,刺激干扰素基因(STING)蛋白表达被激活,mTOR 磷酸化被抑制,自噬表达增加,给予 25-HC 治疗后,STING 活性降低,mTOR 磷酸化被激活,大脑中动脉闭塞(MCAO)诱导的 LDH、MDA 和 MPO 水平降低,通过调节促炎细胞因子[白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]的分泌,逆转自噬相关蛋白(LC3、STING、p62、Beclin1、p-mTOR)异常表达抑制自噬,MCAO 引起的脑梗死面积相应减小。23-羟基委陵菜酸(23-HTA)是从非洲蔷薇科未成熟果实中提取的一种草药。WANG 等^[31]发现,23-HTA 可通过血-脑屏障直接作用于大鼠脑组织,I/R 保护作用呈剂量依赖性,最高浓度为 160 mg/kg 时效果最好。23-HTA 还可显著降低凋亡细胞数量,降低 Bax、caspase-3、脂质过氧化、超氧化物歧化酶 1(SOD1)、SOD2、过氧化氢酶、促炎细胞因子 TNF、IL-1 β 的表达水平,提高 Bcl-2、Akt 的表达水平。芦荟大黄素(AE)是芦荟和大黄提取物。XIAN 等^[32]发现 AE 可穿过血-脑屏障,显著改善 MCAO/R 大鼠的梗死面积和行为评分,降低 TNF- α 、MDA、LDH、caspase3 的表达,增加 SOD、Bcl-2/Bax 的表达,NF- κ B 调控的炎症级联和氧化水平降低,充分减少 LPS 刺激下神经细胞炎症细胞因子的产生;western blotting 结果显示,AE 可显著提高 PI3K、AKT 和 mTOR 蛋白的表达,当使用 PI3K 抑制剂 MK20662HCl 时,AE 的保护作用减弱,充分证实 AE 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路减少自噬,减少炎症反应的产生,提高神经细胞生命活性状态。在缺血性卒中期间,细胞内 AMP/ATP 比值增加时,AMPK 发生磷酸化以维持能量稳态。再灌注为大脑提供了代谢底物也带来了 ROS,AMPK 活化持续升高增加自噬通量,从而导致细胞凋亡。人参皂苷单体化合物 K(CK)是人参的肠道代谢物。HUANG 等^[33]研究发现,氧/葡萄糖剥夺与再灌注诱导的神经元细胞在 CK 预处理后可减少 ROS 生成,降低线粒体膜通透性和 Ca²⁺ 超载,阻断了神经元中 AMPK 活跃 mTOR 的通路降低自噬活性减少细胞凋亡。去氢木香内酯与 LC3、Beclin-1、PI3K、AKT、mTOR、Bax、Bcl-2、caspase 存在结合位点,通过提高 PI3K、AKT 和 mTOR 的表达,降低 Bax 表达,增加 Bcl-2 表达,抑制 caspase-3、caspase-7 和 caspase-9 的表达,抑制细胞凋亡和自噬,提高细胞存活率^[34]。此外,镇痛、抗癫痫药物加巴喷丁,中药车前仁提取物棕榈酸豆甾醇,菖蒲中提取物质细辛酮,白杨素、银杏素、川芎嗪,血栓通注

射液,通桥活血汤,激活神经元中 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制脑缺血诱导的神经元自噬,提高抗氧化能力已得到证实^[35-41]。

5 小结与展望

缺血性脑卒中是一种急性脑血液循环疾病,可导致永久性残疾和死亡。溶栓、取栓是缺血性脑卒中的主要治疗策略,然而再灌注过程中炎症反应与细胞凋亡引起的继发性损伤对患者预后及远期生存率具有不利影响。在生理状况下,以 PI3K/Akt/mTOR 信号通路为中心轴,多种细胞因子共同参与维持细胞内、外环境的稳定状态。然而在应激条件下,自噬的过度激活产生大量氧化诱导因子,进一步加重脑细胞大面积永久性损伤,进而出现生理性调控区域功能障碍。综上所述,对脑卒中靶点的理解及缺血再灌注损伤的机制研究,并寻找更有效、更安全的缺血性脑卒中神经保护剂对于延长脑细胞寿命,提高脑卒中患者缺血再通后的生活质量至关重要。中药提取物和有效化合物靶向 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗缺血再灌注损伤以其低耐药性的特点得到各界的广泛关注,通过体外试验已被初步证实对调节细胞代谢与减少炎症反应具有一定作用。未来的药物研发应以 PI3K/Akt/mTOR 信号通路靶向调节自噬为着手点,这对减少缺血再通后的神经细胞再次损伤至关重要。

参考文献

- [1] QIN Y, ZHANG Q, LIU Y. Analysis of knowledge bases and research focuses of cerebral ischemia-reperfusion from the perspective of mapping knowledge domain [J]. Br Res Bull, 2020, 156: 15-24.
- [2] HAN L, WANG Y, WANG G, et al. Acupuncture ameliorates neurological function in rats with cerebral ischemia-reperfusion by regulating the opening of large-conductance Ca²⁺ activated potassium channels [J]. Br Behav, 2021, 11(8).
- [3] XU Y, LIU Y, LI K, et al. COX-2/PGE2 pathway inhibits the ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(3): 1619-1631.
- [4] HERAS-SANDOVAL D, PEREZ-ROJAS J M, HERNANDEZ-DAMIAN J, et al. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration [J]. Cell Signal, 2014, 26(12): 2694-2701.
- [5] TAKEDA H, YAMAGUCHI T, YANO H, et

- al. Microglial metabolic disturbances and neuroinflammation in cerebral infarction [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 145(1):130-139.
- [6] ZENG M, ZHOU H, HE Y, et al. Danhong injection alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by improving intracellular energy metabolism coupling in the ischemic penumbra [J]. *Biomed Pharmacoth*, 2021, 140:111771.
- [7] LINDBLOM R P F, TOVEDAL T, NORLIN B, et al. Mechanical reperfusion following prolonged global cerebral ischemia attenuates brain injury [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(2):338-347.
- [8] CHENG X, YANG Y, LI W, et al. Dynamic alterations of brain injury, functional recovery, and metabolites profile after cerebral ischemia/reperfusion in rats contributes to potential biomarkers [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(5):667-676.
- [9] DONG L, MA Y, XU J, et al. Effect of hyperglycemia on microglial polarization after cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Life Sci*, 2021, 279:119660.
- [10] ZHUANG L, KONG Y, YANG S, et al. Dynamic changes of inflammation and apoptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury in mice investigated by ferumoxytol-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4):282.
- [11] YUE Y, ZHAO H, YUE Y, et al. Downregulation of microRNA-421 relieves cerebral ischemia/reperfusion injuries: Involvement of anti-apoptotic and antioxidant activities [J]. *Neuro Mol Med*, 2020, 22(3):411-419.
- [12] SUN Y, ZHANG T, ZHANG Y, et al. Ischemic postconditioning alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury through activating autophagy during early reperfusion in rats [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(9):1826-1840.
- [13] WANG J, WANG A, HE H, et al. Trametenolic acid B protects against cerebral ischemia and reperfusion injury through modulation of microRNA-10a and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacothera*, 2019, 112:108692.
- [14] DENG Z, OU H, REN F, et al. LncRNA SNHG14 promotes OGD/R-induced neuron injury by inducing excessive mitophagy via miR-182-5p/BINP3 axis in HT22 mouse hippocampal neuronal cells [J]. *Biol Res*, 2020, 53(1):38.
- [15] TAO J, SHEN C, SUN Y, et al. Neuroprotective effects of pinocembrin on ischemia/reperfusion-induced brain injury by inhibiting autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:1003-1010.
- [16] YU S, ZHAI J, YU J, et al. miR-98-5p protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through anti-apoptosis and anti-oxidative stress in mice [J]. *J Biochemi*, 2021, 169(2):195-206.
- [17] DONG Y, CHEN H, GAO J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease [J]. *J Mol Cell Card*, 2019, 136:27-41.
- [18] HE M, ZHANG T, FAN Y, et al. Deletion of mitochondrial uncoupling protein 2 exacerbates mitophagy and cell apoptosis after cerebral ischemia and reperfusion injury in mice [J]. *Intern J Med Sci*, 2020, 17(17):2869-2878.
- [19] SHAO Z, DOU S, ZHU J, et al. The role of mitophagy in ischemic stroke [J]. *Fronti Neurol*, 2020, 11:608610.
- [20] YANG Z, HUANG C, WEN X, et al. Circular RNA circ-FoxO3 attenuates blood-brain barrier damage by inducing autophagy during ischemia/reperfusion [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(3):1275-1287.
- [21] LIU H, ZHAO Z, WU T, et al. Inhibition of autophagy-dependent pyroptosis attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(11):5060-5069.
- [22] ZHANG J, JIANG H, LIU D H, et al. Effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia-reperfusion injury through PI3K-Akt-mTOR signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(15):6736-6743.
- [23] JIN L, MO Y, YUE E L, et al. Ibrutinib ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury through autophagy activation and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in diabetic mice [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):7432-7445.
- [24] YU J, LI J, ZHANG S, et al. IGF-1 induces hypoxia-inducible factor 1 α -mediated GLUT3 expression through PI3K/Akt/mTOR dependent

- pathways in PC12 cells[J]. *Brain Res*, 2012, 1430:18-24.
- [25] PAN Y, WANG N, XIA P, et al. Inhibition of Rac1 ameliorates neuronal oxidative stress damage via reducing Bcl-2/Rac1 complex formation in mitochondria through PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Exp Neurol*, 2018, 300: 149-166.
- [26] REN X, JING Y X, ZHOU Z W, et al. MiR-17-5p inhibits cerebral hypoxia/reoxygenation injury by targeting PTEN through regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Int J Neurosci*, 2022, 132(2):192-200.
- [27] 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.
- [28] REN Z, XIE P, LV J, et al. miR-187-3p inhibitor attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating Seipin-mediated autophagic flux[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(3): 1051-1062.
- [29] HE J, LIU J, HUANG Y, et al. OM-MSCs alleviate the golgi apparatus stress response following cerebral ischemia/reperfusion injury via the PEDF-PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Long*, 2021, 2021:1-19.
- [30] LIN F, YAO X, KONG C, et al. 25-Hydroxycholesterol protecting from cerebral ischemia-reperfusion injury through the inhibition of STING activity[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(16):20149-20163.
- [31] WANG Y, LIU F, LIU P. 23-Hydroxytormentic acid reduces cerebral ischemia/reperfusion damage in rats through anti-apoptotic, antioxidant, and anti-inflammatory mechanisms[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2021, 394(5):1045-1054.
- [32] XIAN M, CAI J, ZHENG K, et al. Aloe-emodin prevents nerve injury and neuroinflammation caused by ischemic stroke via the PI3K/AKT/mTOR and NF- κ B pathway[J]. *Food Function*, 2021, 12(17):8056-8067.
- [33] HUANG Q, LOU T, WANG M, et al. Compound K inhibits autophagy-mediated apoptosis induced by oxygen and glucose deprivation/reperfusion via regulating AMPK-mTOR pathway in neurons[J]. *Life Sci*, 2020, 254:117793.
- [34] MENG J, MA H, ZHU Y, et al. Dehydrocostuslactone attenuated oxygen and glucose deprivation/reperfusion-induced PC12 cell injury through inhibition of apoptosis and autophagy by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Euro J Pharmacol*, 2021, 911:174554.
- [35] YAN B C, WANG J, RUI Y, et al. Neuroprotective effects of gabapentin against cerebral ischemia reperfusion-induced neuronal autophagic injury via regulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathways[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2019, 78(2):157-171.
- [36] ZHANG H, SONG Y, FENG C. Improvement of cerebral ischemia/reperfusion injury by daucosterol palmitate-induced neuronal apoptosis inhibition via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Metabolic Brain Dis*, 2020, 35(6): 1035-1044.
- [37] LI T, MA J, HAN X, et al. Chrysin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Neurochem Intern*, 2019, 129:104496.
- [38] ZHANG K, LIU Q, LUO L, et al. Neuroprotective effect of alpha-asarone on the rats model of cerebral ischemia-reperfusion stroke via ameliorating glial activation and autophagy[J]. *Neuroscience*, 2021, 473:130-141.
- [39] TIAN Z, TANG C, WANG Z. Neuroprotective effect of ginkgetin in experimental cerebral ischemia/reperfusion via apoptosis inhibition and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway activation[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10):18487-18495.
- [40] HUA Y, ZHAI Y, WANG G, et al. Tong-Qiao-Huo-Xue decoction activates PI3K/Akt/mTOR pathway to reduce BMECs autophagy after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *J Ethnoph*, 2022, 298:115585.
- [41] DING Y, DU J, CUI F, et al. The protective effect of ligustrazine on rats with cerebral ischemia-reperfusion injury via activating PI3K/Akt pathway[J]. *Hum Exper Toxicol*, 2019, 38(10):1168-1177.