

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.022

综述

PI3K/Akt 信号传导通路在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展

梁业金, 钟金媚, 岑晓红综述 蒋玉洁审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860021)

作者单位: 533000 广西百色, 右江民族医学院研究生院(梁业金、钟金媚、岑晓红); 533000 右江民族医学院附属医院血液内科(梁业金), 重症医学科(钟金媚), 呼吸与危重症科(岑晓红、蒋玉洁)

通信作者: 蒋玉洁, E-mail: yujie94@163.com

【摘要】急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种严重的呼吸系统综合征,其特征在于肺部弥漫性炎性反应导致的肺泡—毛细血管膜损伤,进而引发顽固性低氧血症和呼吸衰竭。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)信号通路是细胞内重要的信号传导通路之一,这一通路在调控细胞生长、促进细胞增殖、维持细胞存活、调节代谢以及协调免疫反应等多个生物学过程中扮演着举足轻重的角色,如可减轻炎性反应及氧化应激,从而达到减轻肺损伤的目的。越来越多的研究发现该通路在 ARDS 的发病机制和病理过程中发挥了重要作用,文章对 PI3K/Akt 信号通路在 ARDS 发病机制中的作用作一综述,为 ARDS 的临床治疗提供新的治疗方向和策略。

【关键词】急性呼吸窘迫综合征;磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶传导通路;作用机制

【中图分类号】R563.8 【文献标识码】A

Research progress on the PI3K/Akt signaling pathway in acute respiratory distress syndrome Liang Yejin*, Zhong Jinmei, Cen Xiaohong, Jiang Yujie.* Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities; Department of Hematology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi, Baise 533000, China
Founding program: National Natural Science Foundation of China(81860021)

Corresponding author: Jiang Yujie, E-mail: yujie94@163.com

【Abstract】Acute respiratory distress syndrome(ARDS) is a severe respiratory system syndrome characterized by diffuse inflammatory responses in the lungs, leading to alveolar-capillary membrane damage, persistent hypoxemia, and respiratory failure. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and serine/threonine protein kinase (Akt) form one of the crucial intracellular signaling pathways, the PI3K/Akt signaling pathway. This pathway plays a pivotal role in regulating various biological processes, including cell growth, proliferation, survival, metabolism, and immune regulation. It can alleviate inflammatory responses and oxidative stress, thereby reducing lung injury. An increasing number of studies have found that this pathway plays a significant role in the pathogenesis and progression of ARDS. This study aims to explore the role of the PI3K/Akt signaling pathway in the pathogenesis of ARDS, providing new therapeutic directions and strategies for its clinical treatment.

【Key words】Acute respiratory distress syndrome; Phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine protein kinase signaling pathway; Mechanism

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种由严重感染、创伤、休克等肺内外因素引起的急性呼吸衰竭性疾病。其病理生理特征主要包括肺内弥漫性炎性反应、肺微血管通透性增加、肺水肿及进行性低氧性呼吸衰竭^[1-2]。ARDS 患者在重症监护病房(ICU)住院患者中占比约为 10.4%。此外,ARDS 患者的病死率与病情的严重性紧密相关,轻度、中度和重度 ARDS 患者的死亡风险分别高达 34.9%、40.3%和 46.1%^[3]。鉴于其复杂的病理机制和目前缺乏特定的治疗方法,对 ARDS 的病理过程进行深入研究并寻找新的治疗策略显得尤为关键。ARDS 的发病机制牵涉到多条信号传导路径,潜在涉及到的信号通路包括 PI3K/Akt/mTOR、p38 MAPK 和

ERK、TLR、STAT3、Wnt/ β -catenin 以及 HIF2 α 等。这些信号通路在调控炎性反应、细胞凋亡、氧化应激等关键生物学过程中发挥着至关重要的作用^[4]。其中 PI3K/Akt 信号传导通路在近年来的研究中备受关注,PI3K/Akt 信号通路参与多种生理过程,是许多疾病重要信号途径,能调控细胞存活、转移和新陈代谢,在血管生成和炎性因子募集中发挥作用^[5]。在 ARDS 的研究中,PI3K/Akt 信号传导通路扮演着关键角色。近年来,越来越多的研究表明,这一通路在 ARDS 的发生、发展和治疗中具有重要意义。文章就目前 PI3K/Akt 信号传导通路在 ARDS 发生发展中的作用研究进展进行综述。

1 ARDS 的发病机制

ARDS 是一种严重且复杂的临床综合征,其核心特征在于肺泡毛细血管的广泛损伤,进而引发急性肺水肿和高通透性改变。该病症通常继发于严重感染、创伤、休克、烧伤等肺内外因素之后,导致肺脏内血管与组织间的液体交换功能紊乱,肺含水量显著增加,肺顺应性显著降低,最终引发严重的低氧血症和呼吸窘迫^[6]。ARDS 的病死率很高,一项纳入 3 022 例 ARDS 患者的国际多中心队列研究,其结果显示院内总死亡率约为 40%^[7-10]。病死率随病情严重程度增加而升高,据报道,未校正院内死亡率在轻度 ARDS 患者中为 35%,中度 ARDS 患者中为 40%,重度 ARDS 患者中为 46%^[7]。急性呼吸窘迫综合征的发病机制主要包括以下几个方面。

1.1 炎性反应 炎性反应在 ARDS 的发病机制中占据核心地位。当机体遭受感染、创伤或其他外界刺激时,会迅速启动免疫反应,导致肺部炎性细胞的激活,这些炎性细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞等)会释放大量的炎性介质和细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等,这些介质在促进炎性反应的同时,也加剧了肺组织的损伤^[11]。研究表明,c-Jun 氨基端激酶(JNK)信号通路在 ARDS 中的炎性反应调控中具有重要作用,其过度激活可导致炎性因子的过度生成,从而对机体造成损害^[12]。此外,有相关研究进展表明,炎性反应在 ARDS 的发生发展过程中起着关键性作用,可从控制炎性反应、相关炎性信号通路等找到治疗 ARDS 的相关治疗方案。非编码 RNA 通过调控巨噬细胞炎性反应也在 ARDS 中扮演重要角色,研究表明 miRNA-1246 通过核因子- κ B(NF- κ B)和 Wnt/ β -catenin 信号途径抑制 ALL/ARDS 中的炎性反应和细胞凋亡^[13]。综上所述,炎性反应在 ARDS 的发病过程中起到了至关重要的作用,其复杂的调控机制仍需进一步深入研究,以揭示 ARDS 的发病全貌,为临床防治提供新的思路和方法。

1.2 氧化应激 在 ARDS 的发病机制中,氧化应激扮演着至关重要的角色。氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用平衡失调,引起活性氧(ROS)和活性氮(RNS)等自由基过度生成,进而对细胞和组织造成损伤的状态。氧化应激在 ARDS 中的作用机制包括对肺泡—毛细血管屏障的损伤,以及对肺组织的氧化损伤,这些损伤会导致肺水肿和低氧血症^[14]。在 ARDS 的病理过程中,氧化应激扮演了多重角色,它不仅触发炎性细胞(如巨噬细胞和中性粒细胞)的活化,还促使这些细胞释放包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1 β (IL-1 β)和 IL-6 在内的炎性因子。这些炎性因子的释放反过来又加重了肺部的炎性反应和组织损伤^[15]。郑永信等^[16]认为流感病毒等病原体感染可以引起机体广泛的炎性反应和免疫反应,这些反应伴随着活性氧的大量产生,导致肺组织损伤和细胞凋亡,进而促进 ARDS 的发生和发展。氧化应激破坏了细胞内的氧化还原反应平衡,导致机体抗病毒能力减弱,病毒复制增强,炎性细胞因子聚集,进一步加重氧化应激。杨琦等^[17]认为 Nrf2/HO-1 通路的激活可以增强细胞的抗氧化能力,减轻氧化应激引起的肺损伤,因此被认为是 ARDS 治疗的潜在靶点。

1.3 细胞凋亡 ARDS 患者的肺组织中存在显著的细胞凋亡现象,这一过程不仅加剧了肺组织的损伤,还影响了肺功能的

恢复。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡方式,通过一系列有序的生化反应,细胞自我清除,以维持机体内环境的稳定。在 ARDS 的病理机制中,炎性细胞的活化导致了大量细胞因子和介质的释放,如 TNF- α 和 IL-1,这些生物分子通过一系列复杂的信号传导途径,引发肺组织细胞凋亡^[18]。细胞凋亡加剧破坏了肺泡上皮和毛细血管内皮细胞的结构完整,进而导致肺泡内表面活性物质的降低,肺泡塌陷,进而形成肺不张和顽固性低氧血症;同时,凋亡细胞释放的细胞内容物还可能引起周围细胞的继发性损伤,形成恶性循环,加重肺组织的损伤程度;此外,有研究表明 ARDS 中的肺泡上皮细胞凋亡与炎性细胞激活有关,这些细胞释放的炎性介质如 TNF- α 和 IL-1 β 通过 NF- κ B 和 PI3K 途径部分地抑制了 Fas/CD95 对 A549 上皮细胞的促细胞死亡效应,表明抗凋亡基因的表达上调保护了上皮细胞免受细胞死亡^[19]。

1.4 凝血纤溶失衡 ARDS 的发病机制复杂,其中凝血纤溶失衡是关键的病理生理过程之一^[20]。在 ARDS 的发病过程中,患者会经历强烈的炎性反应,这导致中性粒细胞和巨噬细胞等炎性细胞的大量活化,并产生多样的细胞因子和介质^[21]。这些生物分子不仅加剧了炎性反应过程,还导致了凝血系统的异常激活,主要表现为血栓的主要成分发生变化,形成微血管血栓;这些血栓阻塞肺血管,影响肺部的血液供应,进一步加重肺组织的损伤和缺氧;另一方面,纤溶系统的失衡也在 ARDS 的发病中扮演重要角色。过度的纤溶活性可能引起难以遏制的广泛出血,而纤溶功能不足则可能导致多器官衰竭,严重影响患者的预后。因此,在临床诊治过程中,准确判断患者的纤溶状态,并及时采取相应处理措施显得尤为重要^[22]。

2 PI3K/Akt 信号传导通路在急性呼吸窘迫综合征中的作用机制

PI3K/Akt 信号传导通路是细胞信号转导中的关键途径,涉及多种病理生理过程,PI3K 由调控亚基 p85 和催化亚基 p110 构成,一旦与生长因子受体结合,便能将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)。PIP3 作为第二信使能吸引并激活 Akt,而 Akt 在经历 2 次磷酸化后达到完全激活状态,随后磷酸化下游的靶蛋白,如 mTOR、GSK3 等,从而调控细胞的生长、存活、增殖和代谢等多种生理功能^[23]。在 ARDS 的病理变化中,这一信号通路扮演着至关重要的角色,其异常激活可能与炎性反应、细胞凋亡和肺组织损伤等过程有着直接联系,因此成为了治疗 ARDS 的一个潜在靶点^[24]。

2.1 调节炎性反应 在 ARDS 中,炎性反应是导致肺损伤的关键因素。Akt 通过磷酸化 NF- κ B 的抑制剂如 I κ B,解除对 NF- κ B 的抑制,促进炎性基因的表达。此外,Akt 能够直接通过磷酸化作用抑制某些炎性因子的生成,包括 TNF- α 和 IL-1 β ,从而缓解炎性反应过程。研究证据表明,PI3K/Akt 信号通路在调控炎性反应中扮演着关键角色,这在 ARDS 的治疗策略中尤为明显。一项研究发现^[25],PI3K-Akt-Egr-1/C/EBP δ 信号通路在 LPS 诱导的 ARDS 中通过增加 PD-L1 的表达来发挥作用,这可能与免疫细胞(如巨噬细胞和中性粒细胞)的基因表达增加有关。还有研究指出^[26],AE-YJ 通过降低 RAW264.7 细胞中由 LPS 引发

的炎性介质释放,显示出其抗炎作用,这一作用可能与其抑制 PI3K-Akt/NF- κ B 和 MAPK/NF- κ B 信号通路有关。这表明 AE-YJ 可能通过调节 PI3K/Akt 信号通路来发挥其抗炎效果。

2.2 抑制细胞凋亡 ARDS 中肺泡上皮细胞和内皮细胞的凋亡会导致肺泡屏障功能受损。Akt 通过磷酸化促凋亡蛋白(如 BAD、BAX)和促进抗凋亡蛋白(如 BCL-2)的表达,抑制细胞凋亡,维护细胞存活。这一过程中,Akt 信号通路的作用受到了广泛关注。据报道,有相关研究探讨了微小 RNA-21-5p 通过激活 PI3K/Akt 信号通路调控 II 型肺泡上皮细胞凋亡,从而减轻大鼠高氧性急性肺损伤的效果^[27]。有相关研究也发现,vaspin 可上调 PI3K/Akt 信号通路对游离脂肪酸诱导的内皮细胞起抗凋亡作用^[28]。

2.3 促进细胞增殖和修复 Akt 信号通路在细胞生物学中扮演着重要角色,特别是在细胞周期的调控、蛋白质合成以及细胞存活等方面。在受损肺组织的修复和再生过程中,Akt 的激活对于肺泡上皮细胞和内皮细胞的增殖至关重要,有助于恢复肺泡毛细血管屏障的完整性。在细胞受到生长因子等刺激后,激活状态下的 PI3K/Akt 信号通路促使 Akt 在 Thr308 和 Ser473 位点磷酸化,进而激活 Akt。活化的 Akt 有助于推动细胞周期进程,通过磷酸化翻译抑制因子 4E-BP1 及核糖体蛋白 p70S6K,促进蛋白质的合成和细胞的存活^[29]。在肺组织的修复和再生中,Akt 信号通路的激活可能通过促进肺泡上皮细胞和内皮细胞的增殖来发挥作用,这一发现为肺泡损伤后的修复再生治疗提供了新的潜在途径,并揭示了 p63 基因对于分泌细胞向肺泡细胞转变中的关键作用^[30]。这些研究结果表明,Akt 信号通路在调节细胞周期和促进蛋白质合成方面发挥着关键作用,这对于细胞增殖和组织修复至关重要。

2.4 调节氧化应激 在 ALI 和 ARDS 中,氧化应激的增加确实会加剧肺损伤。Akt 信号通路在此过程中扮演着重要角色,它通过调节抗氧化酶的表达和活性,如超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶,减少活性氧(ROS)的产生,从而减轻氧化应激。这一点在多项研究中得到了证实,一项研究探讨了 MAPK 和 PI3K/Akt 途径在 ROS 诱导的核因子红蛋白 2 相关因子 2(Nrf2)激活中的作用,这表明 Akt 信号通路可能参与了氧化应激反应的调节^[31]。此外,另一项研究中提到,Akt 信号通路的激活可以通过抗氧化酶的调节来减少 ROS 的产生,这有助于保护肺泡上皮细胞免受氧化应激引起的损伤^[32]。还有研究表明,通过激活 PI3K/Akt 信号通路,可以增强抗氧化反应,从而减轻肺损伤^[30]。这些研究结果表明,Akt 信号通路在调节细胞对氧化应激的响应中起着关键作用,可能为治疗 ALL/ARDS 提供了新的治疗策略。

2.5 调节血管通透性 在 ALI/ARDS 中,PI3K/Akt 信号传导通路在调节血管通透性方面发挥着重要作用。这一通路的激活可以促进细胞紧密连接蛋白的表达和分布,从而减少血管的通透性,对抗肺水肿的发生。研究表明,PI3K/Akt 信号通路的激活有助于维持肺泡上皮细胞和内皮细胞的屏障功能,这对于 ALL/ARDS 的治疗至关重要。VEGF 在调节上皮—内皮屏障、血管通透性和炎性细胞因子方面具有重要作用,VEGF 通过与

血管内皮生长因子受体(VEGFR)相互作用,共同调节血管和淋巴管生成,影响肺泡—血管内皮屏障的结构与功能,从而对 ALL/ARDS 的预后产生影响^[33-34]。在一项研究中,通过使用网络药理学和 RNA 测序,研究者们探讨了参附注射液对脓毒症引起的 ARDS 的保护作用,并发现其可能通过抑制 PI3K/Akt 通路来发挥作用^[24]。还有研究指出,血必净注射液通过 PI3K/Akt/FOXO1 信号通路上调紧密连接蛋白 claudin-5 的表达,从而改善 ARDS 大鼠的肺血管屏障功能^[34]。

3 小结与展望

综上所述,PI3K/Akt 信号通路在 ARDS 的发病机制中扮演了至关重要的角色。它不仅通过调节细胞存活和凋亡、炎症反应、血管通透性和氧化应激等多种途径,影响肺部的损伤程度,还在肺部损伤修复和细胞再生中发挥了关键作用。因此,深入研究 PI3K/Akt 信号通路的具体机制,不仅有助于理解 ARDS 的病理生理过程,还可能为开发新的治疗策略提供潜在的靶点,这为改善 ARDS 患者的预后和治疗效果开辟了新的方向。

参考文献

- [1] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 18. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0.
- [2] 中国研究型医院学会危重症医学专委会, 宁波波丁汉大学 GRADE 中心. 中国成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断与非机械通气治疗指南(2023) [J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(10): 1304-1318. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.10.004.
- [3] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [4] 郭龙, 张春媚, 高勇, 等. ARDS 发病机制的相关信号通路研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(09): 1647-1650. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.09.062.
- [5] Gupta S, Kumar M, Chaudhuri S, et al. The non-canonical nuclear functions of key players of the PI3K-Akt-MTOR pathway [J]. J Cell Physiol, 2022, 237(8): 3181-3204. DOI: 10.1002/jcp.30782.
- [6] 周睿, 余林君, 潘盼, 等. 急性呼吸窘迫综合征肺气血屏障损伤及治疗的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(5): 607-612, 617. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.05.020.
- [7] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [8] Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(2): 220-230. DOI: 10.1164/rccm.201212-2169OC.
- [9] Wang CY, Calfee CS, Paul DW, et al. One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome [J]. Intensive Care Med, 2014, 40(3): 388-396. DOI: 10.1007/s00134-013-3186-3.
- [10] Villar J, Blanco J, Anón JM, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation [J]. Intensive Care Med, 2011, 37(12): 1932-

- 1941.DOI:10.1007/s00134-011-2380-4.
- [11] 何流漾, 郑建洲, 夏蕾, 等. 炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(7): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
- [12] 封岩, 胡蓉, 史家欣. c-Jun 氨基端激酶信号通路调控急性呼吸窘迫综合征中重要炎症介质表达机制的研究进展[J]. 徐州医科大学学报, 2024, 44(5): 380-384. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2024.05.012.
- [13] 许发琼, 贺斌峰, 黄朝旺, 等. 非编码 RNA 调控巨噬细胞炎症反应在 ALI/ARDS 中的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2021, 14(5): 677-680. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.05.039.
- [14] Xiao Z, Hu S, Xu W, et al. A bibliometric analysis of NLRP3 inflammasome in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome from 2010 to 2021[J]. Front Immunol, 2022, 13:1053658. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1053658.
- [15] 凌亚豪, 魏金锋, 王爱平, 等. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征发病机制的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(2): 151-154. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2017.02.016.
- [16] 郑永信, 黄勇波, 刘晓青, 等. 氧化应激反应在流感病毒相关 ARDS 中作用的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(10): 1272-1276. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210609-00854.
- [17] 杨琦, 曾迎楠, 许永安. 急性肺损伤发病与发展相关信号通路的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(24): 1904-1909. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20191201-01692.
- [18] Galani V, Tatsaki E, Bai M, et al. The role of apoptosis in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome (ARDS): An up-to-date cell-specific review [J]. Pathol Res Pract, 2010, 206(3): 145-150. DOI: 10.1016/j.prp.2009.12.002.
- [19] 丁鼎, 刘中洋, 袭荣刚, 等. ALI/ARDS 的治疗进展[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(18): 1425-1429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.18.015.
- [20] 周垒垒, 张先明. 急性呼吸窘迫综合征的发病机制及临床前药物研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(3): 378-381. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200107-00111.
- [21] 张鹏. 急性呼吸窘迫综合征中的凝血异常及治疗的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(5): 555-560. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.05.022.
- [22] Margaria JP, Moretta L, Alves-Filho JC, et al. PI3K signaling in mechanisms and treatments of pulmonary fibrosis following sepsis and acute lung injury[J]. Biomedicine, 2022, 10(4): 756. DOI: 10.3390/biomedicine10040756.
- [23] Chen J, Ding W, Zhang Z, et al. Shenfu injection targets the PI3K-Akt pathway to regulate autophagy and apoptosis in acute respiratory distress syndrome caused by sepsis[J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155627. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155627.
- [24] Yan C, Chen J, Wang B, et al. PD-L1 expression is increased in LPS-induced acute respiratory distress syndrome by PI3K-Akt-Egr-1/C/EBP δ signaling pathway [J]. Inflammation, 2024, 47(4): 1459-1478. DOI: 10.1007/s10753-024-01988-6.
- [25] 冯帮海, 梅鸿, 刘鑫鑫, 等. 微小 RNA-21-5p 通过激活 PI3K/Akt 信号通路调控 II 型肺泡上皮细胞凋亡减轻大鼠高氧性急性肺损伤[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(2): 140-145. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220317-00259.
- [26] 郭静, 尚海, 马丽炎, 等. 芦荟大黄素衍生物 AE-YJ 通过 PI3K-Akt/NF- κ B 和 MAPK/NF- κ B 途径抑制 LPS 诱导 RAW264.7 细胞炎症介质的释放[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(12): 1700-1708. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.013.
- [27] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 413(2): 264-269. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.08.083.
- [28] 于书慧, 李文辉, 李田芊, 等. PI3K/AKT 信号转导通路在肿瘤的放射敏感性[J]. 中国辐射卫生, 2012, 21(2): 248-250.
- [29] Lv Z, Liu Z, Liu K, et al. Alveolar regeneration by airway secretory-cell-derived p63 (+) progenitors [J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(11): 1685-1700. DOI: 10.1016/j.stem.2024.08.005.
- [30] 陈晨, 殷园园, 武夏芳, 等. 活性氧通过 MAPKs 和 PI3K/Akt 通路激活 Nrf2 研究进展[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(6): 870-873. DOI: 10.11847/zgggws2016-32-06-41.
- [31] Song L, Li K, Chen H, et al. Cell cross-talk in alveolar microenvironment: From lung injury to fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2024, 71(1): 30-42. DOI: 10.1165/rcmb.2023-0426TR.
- [32] 彭晓婷, 李秋平. 血管内皮生长因子在急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(5): 424-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2021.05.018.
- [33] 李茂新, 李秋玲, 刘嘉欣. 急性呼吸窘迫综合征的诊疗研究进展[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(3): 304-309. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.021.
- [34] 耿平, 熊佳俐, 于芬, 等. 血必净注射液通过 PI3K/Akt/FOXO1 信号通路上调 claudin-5 表达改善 ARDS 大鼠肺血管屏障功能[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(2): 145-150. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211117-01732.

(收稿日期: 2025-03-09)