

中药调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗肌少症的研究进展



赵荣灿¹, 赵亮²

1. 湖北中医药大学第一临床学院 (武汉 430065)
2. 武汉市中医医院/湖北中医药大学附属国医医院疼痛科 (武汉 430006)

【摘要】肌少症 (SP) 是一种与年龄增长相关的进行性骨骼肌疾病, 主要临床特征为进行性、全身性的骨骼肌质量下降、肌力减退或躯体功能衰退。磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /丝氨酸-苏氨酸激酶 (Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路作为调节细胞生长、存活和代谢等生物过程的关键通路, 其异常激活或失活可能引起肌肉的萎缩和功能减退, 在 SP 的形成与发展中发挥了重要作用。研究显示多种中药单体及中药复方等被证实能够通过改善 SP 相关的炎症反应、细胞凋亡与自噬、蛋白质稳态、线粒体功能、氧化应激和糖代谢等机制, 缓解肌肉萎缩和功能减退。本文基于 PI3K/Akt/mTOR 通路, 对中医药干预 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗 SP 的研究进展进行归纳分析, 以期为中医药治疗 SP 提供新思路。

【关键词】肌少症; PI3K/Akt/mTOR 信号通路; 中药单体; 中药复方; 作用机制

【中图分类号】 R685 **【文献标志码】** A

Research progress on the treatment of sarcopenia by traditional Chinese medicine regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway

ZHAO Rongcan¹, ZHAO Liang²

1. The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China
 2. Department of Pain Management, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430006, China
- Corresponding author: ZHAO Liang, Email: 18971138632@163.com

【Abstract】Sarcopenia (SP) is a progressive skeletal muscle disease associated with aging, the main clinical features of which are progressive, generalized loss of skeletal muscle mass, reduced muscle strength, and declining physical function. The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/serine-threonine kinase (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway is a key pathway regulating biological processes such as cell growth, survival, and metabolism. Its abnormal activation or inactivation may cause muscle atrophy and functional decline, playing an important role in the formation and development of SP. Studies have shown that various traditional Chinese medicine monomers and traditional Chinese medicine compound prescriptions can alleviate muscle atrophy and functional decline by improving SP-related inflammatory responses, apoptosis

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202603018

基金项目: 湖北省中医药管理局中医药科研项目 (ZY2025L053)

通信作者: 赵亮, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: 18971138632@163.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

and autophagy, protein homeostasis, mitochondrial function, oxidative stress, and glucose metabolism. Based on the PI3K/Akt/mTOR pathway, this article summarizes and analyzes the research progress of traditional Chinese medicine intervention in the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for the treatment of SP, aiming to provide new ideas for the treatment of SP with traditional Chinese medicine.

【Keywords】 Sarcopenia; PI3K/Akt/mTOR signaling pathway; Traditional Chinese medicine monomer; Traditional Chinese medicine compound; Mechanism of action

肌少症 (sarcopenia, SP) 是一种与年龄增长相关的进行性骨骼肌疾病, 主要临床特征为进行性、全身性的骨骼肌质量下降、肌力减退或躯体功能衰退^[1]。流行病学研究表明, SP 影响全球 10%~16% 的老年人, 且在各类疾病患者中的患病率高于普通人群, 其中 SP 的患病率在糖尿病患者中为 18%, 在无法切除的食管癌患者中为 66%, 常作为疾病的生存率和临床并发症预后评估的重要指标, 与骨折、功能丧失等诸多不良健康结局相关^[2]。研究表明, 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /丝氨酸-苏氨酸激酶 (serine-threonine kinase, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路为 SP 中的重要调控轴之一^[3-6]。它既是维持骨骼肌质量的积极调节者, 也是多种病理因素的共同作用靶点^[7]。该通路活性降低是介导炎症反应、线粒体功能损伤、氧化应激、糖代谢紊乱等病理信号, 最终引发骨骼肌蛋白分解亢进、细胞凋亡与过度自噬的关键分子环节, 直接调控着 SP 的发病与进展^[8]。近年来, 多种中药单体及中药复方被研究证明通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 SP 治疗发挥积极作用。鉴于此, 本文以 PI3K/Akt/mTOR 信号通路及其相关分子作为切入点, 总结归纳中药单体及复方治疗 SP 的研究进展, 以期对中药应用于 SP 的治疗策略提供理论依据。

1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路概述

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是细胞内调控合成代谢、细胞生长与增殖的核心传导网络。PI3K 由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成, 细胞外信号刺激可使 p85 的 SH2 结构域发生磷酸化。磷酸化的 PI3K 将磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 (PIP2) 磷酸化为磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸 (PIP3), 而这一过程可被磷酸酶及张力蛋白同源物 (PTEN) 逆转。Akt 家族包括 Akt1 (PKB α)、Akt2 (PKB β)

和 Akt3 (PKB γ), 该结构域介导 Akt 与 PIP3 结合, 使 Akt 从胞质转位至细胞膜。随后, 3-磷酸磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 磷酸化 Akt 激酶结构域的 Thr308 位点, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mTORC2) 磷酸化 Ser473 位点, 二者共同完成 Akt 的完全激活^[9-10]。活化的 Akt 进而磷酸化下游多种底物: 如使糖原合成酶激酶-3 β 失活以解除其对蛋白质合成的抑制; 间接激活 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 以促进核糖体蛋白 S6 激酶 (p70S6K) 和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (4E-BP1) 的磷酸化, 驱动蛋白质翻译进程^[11]。该通路在生理状态下精密调控细胞生长、代谢与存活。

2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与 SP 的关系

2.1 炎症反应

SP 相关的慢性低度炎症环境中, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 通过核因子 κ B (NF- κ B) 途径上调肌生成抑制素 (MSTN) 及白细胞介素-6 (IL-6) 表达。IL-6 持续激活 Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 信号通路, 诱导细胞因子信号抑制因子 3 (SOCS3) 高表达。SOCS3 通过泛素化降解胰岛素受体底物 1 (IRS-1), 直接阻断 PI3K 的招募与激活, 导致 PI3K/Akt/mTOR 通路被抑制, 使肌蛋白合成减少而降解增加^[12-13]。Cui 等^[14] 研究表明, PI3K/Akt/mTOR 通路是低强度高频率振动和镁降低 SP 小鼠炎症, 促进肌肉再生和抑制肌萎缩的主要调节机制。

2.2 细胞凋亡与自噬失调

B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 是调控细胞凋亡的关键因子, 其表达失衡在 SP 的发病机制中发挥重要作用。Bcl-2 降低线粒体膜通透性, 阻止细胞色素 c 释放, 阻断含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase) 级联激活, Bax 促进线粒体膜通透性增加, 触发凋

亡执行蛋白 Caspase 活化, 因此 Bcl-2/Bax 是决定细胞生存或凋亡的关键指标^[15]。研究表明^[16], PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活可能与 Bcl-2/Bax 水平上调和 Caspase 的水平下调相关。

生长因子或胰岛素等激活 PI3K/Akt/mTOR 通路, mTOR 磷酸化并抑制 Unc-51 样自噬激活激酶 1 (ULK1) 复合物, 使自噬正常化, 防止过度自噬, 当营养缺乏、能量不足、应激状态时, PI3K/Akt/mTOR 活性下降, mTOR 对 ULK1 的抑制解除, 自噬启动, 细胞开始自我降解、回收物质^[17]。适度自噬可清除受损细胞器、维持细胞稳态, 而过度激活的自噬会加速蛋白质分解, 最终导致肌肉萎缩^[18]。

2.3 蛋白质稳态

骨骼肌是人体最大的氨基酸储存场所, 它的蛋白主要由控制肌纤维收缩的肌动蛋白以及肌球蛋白所构成, 骨骼肌质量维持依赖于蛋白质合成与降解的精确平衡。PI3K/AKT/mTOR 通路可调控骨骼肌成肌细胞分化与肌细胞蛋白质合成^[19]。首先, PI3K 的激活促进 Akt 磷酸化, 进而激活下游的 mTOR, 从而刺激蛋白质合成并促进肌肉细胞增殖^[20]。Akt 还抑制肌肉萎缩 F-box 蛋白 1 (Atrogin-1) 和肌肉环指蛋白 1 (MuRF1) 的表达, 减少肌肉蛋白质的降解^[21]。其次, mTOR 可以促进肌源性分化标记蛋白成肌分化抗原 (MyoD) 和肌细胞生成素 (MyoG) 的表达, 诱导肌肉分化^[22]。因此, 该通路活性低下直接导致 SP 特征性的肌蛋白合成减少与分解增强并存的负氮平衡状态。

2.4 线粒体功能和氧化应激

骨骼肌内含有大量的线粒体。线粒体是细胞内的能量工厂, 与肌细胞的代谢、合成等功能息息相关。线粒体的生物合成、三磷酸腺苷 (ATP) 产生减少和活性氧 (ROS) 增加是导致肌肉无力和疲劳的重要原因^[23]。炎症因子也能够促进 ROS 产生, 同时抑制胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和生长激素, 进而减少肌细胞的修复与生成^[24]。研究表明, PI3K/Akt 通路可通过调控下游 mTOR 信号, 上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α) 等线粒体合成关键因子, 促进线粒体生物发生、提升膜电位与 ATP 生成并降低氧化应激, 进而显著改善骨骼肌线粒体功能, 增强肌细胞稳态与抗萎缩能力^[25]。

2.5 糖代谢

骨骼肌是通过葡萄糖转运蛋白 4 型 (GLUT4) 摄取葡萄糖的主要器官, 约占葡萄糖清除率的 80%。PI3K/Akt 信号通路受损, GLUT4 转位至细胞膜受阻, 葡萄糖摄取减少, 血糖利用率下降, 胰岛素抵抗引发的代偿性高胰岛素血症状态下, 糖原合成抑制不足、蛋白质降解加速、蛋白质合成减少, 进而导致 MSTN 水平升高并加剧骨骼肌流失。Zha 等^[26]指出, 激活 Akt/mTOR 轴是改善 2 型糖尿病相关肌肉萎缩的重要策略。

在 SP 病理背景下, PI3K/Akt/mTOR 信号通路活性受抑制是连接多种致病环节的共同分子基础 (图 1)。慢性炎症通过 SOCS3 降解 IRS-1 阻断该通路上游激活; 通路抑制进而导致 Bcl-2/Bax 比值失衡与自噬过度启动、肌蛋白合成减少与泛素-蛋白酶体降解增强、线粒体生物发生障碍与氧化应激加剧, 以及 GLUT4 转位受阻介导的糖代谢紊乱。上述多环节的级联失稳态共同构成骨骼肌质量流失与功能衰退的重要机制, 提示恢复该通路活性是干预 SP 的潜在关键策略。

3 中药通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗 SP

3.1 中药单体及有效成分

3.1.1 黄酮类

槲皮素是一种广泛存在于药物果蔬中黄酮类化合物, 是中药材槐花的重要有效成分, 具有抗炎、抗氧化、抗癌和抗病毒等多种药理作用^[27]。在槲皮素治疗老年 SP 大鼠的研究中^[28], 与老年对照组相比, 槲皮素干预组 (40 mg/kg, 灌胃 5 周) 比目鱼肌重量显著增加, 腓肠肌纤维平均横截面积 (CSA) 亦明显增大。Western blot 检测显示, 槲皮素处理组老年大鼠腓肠肌中 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR、p-p70S6K/p70S6K、p-4EBP/4EBP 和磷酸化叉头框蛋白 O3a (p-FoxO3a) /FoxO3a 比值均较老年对照组显著升高, 表明槲皮素激活 PI3K/Akt/mTORC1 通路, 并通过激活 mTORC1 及其下游 p70S6K 和 4E-BP1, 增强了肌蛋白的合成能力, 同时通过促进 FoxO3a 的磷酸化使其失活, 在转录和翻译水平下调了 Atrogin-1 和 MuRF1 的表达, 从而抑制了泛素-蛋白酶体系统介导的肌蛋白降解。此外, 槲皮素显著提高了老年大鼠肌肉中的超氧化物歧化酶

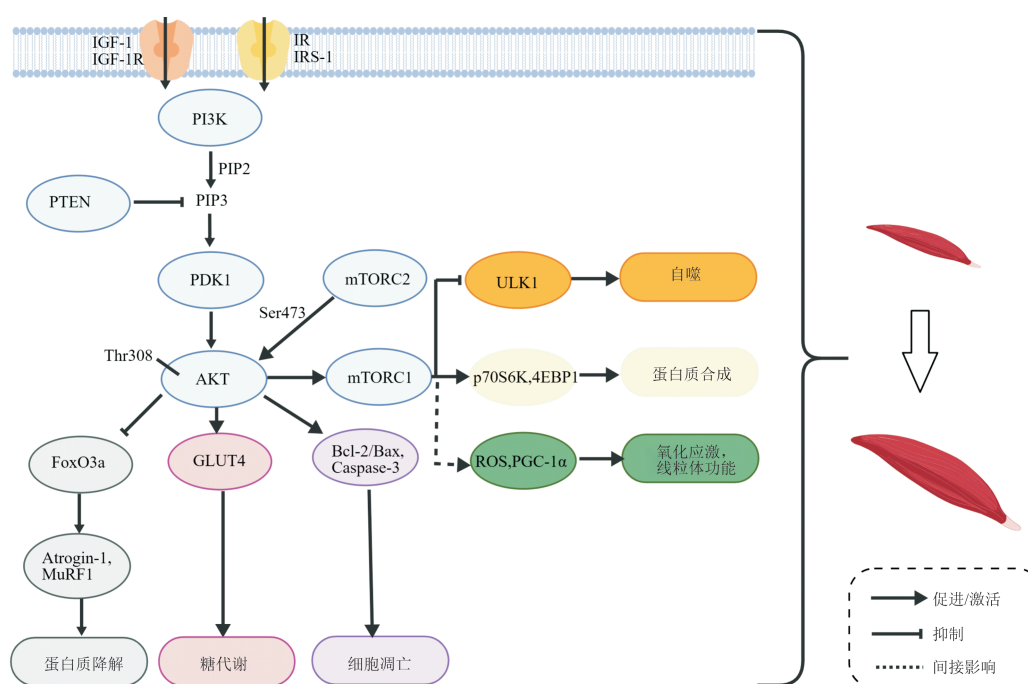


图1 PI3K/Akt/mTOR信号通路调控SP的作用机制

Figure 1. The regulatory mechanism of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in sarcopenia

注：本图采用BioGDP绘制。IGF-1.胰岛素样生长因子-1；IR.胰岛素受体；IGF-1R.胰岛素样生长因子-1受体；IRS-1.胰岛素受体底物1；PI3K.磷脂酰肌醇3-激酶；PIP2.磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸；PTEN.磷酸酶及张力蛋白同源物；PIP3.磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸；PDK1.3-磷酸磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶1；mTORC2.哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2；ULK1.Unc-51样自噬激活激酶1；Ser473.丝氨酸473位点；Thr308.苏氨酸308位点；Akt.丝氨酸-苏氨酸激酶；mTORC1.哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1；p70S6K.核糖体蛋白S6激酶；4E-BP1.真核翻译起始因子4E结合蛋白1；FoxO3a.叉头框蛋白O3a；GLUT4.葡萄糖转运蛋白4型；Bcl-2.B淋巴细胞瘤-2；Bax.Bcl-2相关X蛋白；Caspase-3.含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3；ROS.活性氧；PGC-1 α .过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α ；Atrogin-1.肌肉萎缩F-box蛋白1；MuRF1.肌肉环指蛋白1。

(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)活性和总抗氧化能力(T-AOC)，同时降低了丙二醛(MDA)的水平，缓解了ROS。此外，电镜观察显示槲皮素减少线粒体肿胀，JC-1染色显示其红/绿荧光比值回升，提示其恢复线粒体膜电位，下调了促凋亡蛋白Bcl-2/腺病毒E1B 19kDa相互作用蛋白3(Bnip3)的表达，表明槲皮素改善了线粒体结构和功能损伤。综上，槲皮素可能激活PI3K/Akt/mTOR通路来促进蛋白质合成，抑制蛋白质降解，并改善线粒体功能和氧化应激状态，从而双向协同缓解老年性SP。

橙皮苷是陈皮、青皮等中药材提取出的重要二氢黄酮类化合物，现代药理研究表明，橙皮苷具有抗氧化、抗炎、保护心血管作用和抗糖尿病并发症等多种药理作用^[29]。Oh等^[30]研究表明，橙皮苷处理显著提高了老年小鼠血清中IGF-1和雌二醇的水平，为下游通路激活提供了启动信号。Western blot检测显示，橙皮苷呈剂量依赖性上调了老年小鼠股四头肌和腓肠肌中p-PI3K、p-Akt、p-mTOR和p-p70S6K的蛋白水平，表明

其激活了PI3K/Akt/mTOR蛋白质合成通路。同时，橙皮苷显著促进FoxO3a磷酸化，下调Atrogin-1和MuRF1的表达，从而抑制了泛素化介导的肌蛋白降解。同时，提高MyoD、肌细胞增强因子2(MEF-2)和MyoG的表达水平，并显著增加了股四头肌和CSA，发挥肌细胞分化和再生的促进作用。血清学检测显示，橙皮苷呈剂量依赖性降低了老年小鼠血清中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的水平，从而缓解了导致肌肉萎缩的慢性炎症环境。综上，橙皮苷通过上调IGF-1，激活PI3K/Akt/mTOR/FoxO3a信号通路，一方面促进肌蛋白合成和肌细胞生成，另一方面抑制肌蛋白降解，并且还能通过调节免疫平衡来抑制炎症性衰老，从而综合性地改善老年性SP。

白藜芦醇主要存在于蓼科植物虎杖、何首乌，因其具有抗炎、抗氧化和抗衰老等多种生物学活性而备受关注^[31]。Pan等^[32]研究表明，白藜芦醇干预可显著改善高脂饮食诱导的小鼠骨骼肌糖脂代谢紊乱，降低空腹血糖和血清胰岛素水平，提高定量胰岛素敏感性检测指数，并降低血

清甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平,减少骨骼肌脂质沉积。机制方面,白藜芦醇上调 p-PI3K、p-Akt 及 GLUT4 蛋白表达,激活 IRS-1/PI3K/Akt 信号轴,恢复胰岛素介导的葡萄糖摄取能力;同时显著上调骨骼肌 DNA 损伤诱导转录因子 4 (DDIT4) 的 mRNA 和蛋白表达,下调 mTOR 与 p70S6K 磷酸化水平。上述效应在 C2C12 细胞中使用 mTOR 激动剂 MHY1485 或沉默 DDIT4 后均被逆转,提示白藜芦醇通过调控 DDIT4/mTOR 信号通路间接激活 IRS-1/PI3K/Akt/GLUT4 轴,从而改善骨骼肌胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱。

3.1.2 多糖类

黄精多糖是一种多糖类化合物,为中药黄精的主要活性物质之一,具有抗氧化、抗炎、免疫调节、神经保护、抑菌、抗疲劳以及降血糖等特性^[33]。Li 等^[34]利用体内实验研究了黄精多糖治疗 SP 的作用机制。结果显示,黄精多糖可调节 SP 及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关的关键蛋白,经低剂量和高剂量黄精多糖治疗后,D-半乳糖诱导的 SP 小鼠的肌肉力量、耐力、骨骼肌质量和骨骼肌横截面积均得到明显改善。体外实验证明黄精多糖下调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1 (p21)、肿瘤抑制蛋白 (p53)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (p16)、MuRF1 和 Atrogin-1 以及上调 MyoD、肌球蛋白重链 (MyHC),显著提高了 C2C12 细胞的活力和肌管分化能力,还通过上调 PI3K/Akt/mTOR 通路的磷酸化,显著提高线粒体膜电位并降低线粒体活性氧水平。此效应应在加入 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制剂 LY294002 后,得到部分逆转。通过网络药理学研究发现黄精多糖与 SP 有 278 个共同靶点,这些靶点与线粒体功能和 PI3K/Akt/mTOR 通路相关。这表明黄精多糖可以调节 PI3K/Akt/mTOR 通路,对骨骼肌衰老和萎缩以及线粒体功能障碍表现出显著的改善作用,突显了黄精多糖作为 SP 新型治疗剂的潜力。

知母多糖是知母中含量最多的成分,具有抗氧化、抗炎和降血糖等药理作用^[35]。Wang 等^[36]采用体内外实验研究了知母多糖减轻香烟烟雾诱导的 SP 的功效及潜在机制,发现知母多糖不仅上调萎缩肌肉和肌细胞中 MyoD1 和 MyHC 的表达水平,下调 MuRF1 和 Atrogin-1 的表达水平,还显著提升小鼠握力、攀爬耐力和转轮运动活动,并增加股四头肌、腓肠肌和胫骨前肌重量,CSA 亦

显著增大;并且在体外实验使用 Akt 抑制剂 MK-2206 处理后,知母多糖的保护效应均被部分抵消,证实知母多糖改善香烟烟雾相关肌肉萎缩的作用机制可能与 Akt/mTOR 通路激活促进肌细胞分化、结构蛋白合成以及抑制泛素-蛋白酶体系介导的肌蛋白降解有关,为香烟烟雾这类影响人类健康的主要环境致病因子相关的 SP 领域开辟了全新研究视角。

3.1.3 皂苷类

黄芪总皂苷是中药黄芪中所含的甾体皂苷和三萜皂苷的混合物,主要分为四环三萜皂苷、五环三萜皂苷两种类型,具有多种药理作用,包括免疫调节、多器官保护、降血糖、抗肿瘤等^[37]。马雷雷等^[38]研究表明,2 型糖尿病 SP 大鼠在给予黄芪总皂苷干预后,骨骼肌组织中 IGF-1 水平显著升高,PI3K、p-Akt、mTOR、p70S6K 表达水平升高,MuRF1、叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 表达水平下降;同时,大鼠的糖代谢指标如空腹血糖、餐后 2 h 血糖、口服葡萄糖耐量试验曲线下面积及稳态模型评估的胰岛素抵抗指数均显著降低,血清胰岛素和 C 肽水平升高和肌萎缩相关炎症指标如 TNF- α 、IL-1 β 水平亦明显降低,研究认为黄芪总皂苷可能通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路促进肌肉合成、抑制肌肉分解、调节糖代谢和减轻炎症反应来改善 2 型糖尿病相关性 SP。

匙羹藤皂苷 A 是一种常见于武靴藤属植物中的孕甾烷皂苷类化合物。匙羹藤皂苷 A 具有显著的生物活性,有降血糖、抗肿瘤、免疫调节、抗菌、愈合伤口、保肝等作用^[39]。Park 等^[40]通过体外实验对匙羹藤皂苷 A 进行探讨,在维持蛋白质稳态方面,匙羹藤皂苷 A 下调 atrogin-1 和 MuRF1 的表达,上调 4E-BP1 和 p70S6K 的磷酸化水平;在调节糖代谢方面,增加 IGF-1 的 mRNA 表达和胰岛素受体 (IR) 蛋白表达,并恢复下游 Akt/mTOR 介导的胰岛素信号通路的活性;在自噬方面,该物质则降低了脂质修饰的微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3B (LC3B II) /新合成形式 (LC3B I) 比值的平均值和 ULK 的磷酸化,增高了 p62 和 Beclin-1 自噬相关蛋白 (Beclin-1) 的表达水平。上述结论在地塞米松诱导的骨骼肌萎缩模型体内实验中得到了验证,表现为肌纤维横截面积恢复、转棒实验运动耐力提升及胫骨前肌质量增加,提示匙羹藤皂苷 A 可能通过调节胰岛素受体

激酶结构域并激活下游 Akt/mTOR 信号通路,在竞争性抑制糖皮质激素受体的同时调节糖代谢、改善自噬、抑制肌蛋白分解和促进肌蛋白合成,从而延缓肌肉减少,为糖尿病相关 SP 治疗策略提供理论依据。

3.1.4 生物碱类

荷叶碱是中药荷叶的主要活性成分,对人体健康有益,如具有抗肥胖、降血脂、预防糖尿病和癌症等作用,且与抗炎密切相关^[41]。An 等^[42]利用体内外实验研究了荷叶碱治疗癌症恶病质相关性 SP 的作用机制。体内实验结果显示,荷叶碱显著改善了荷瘤小鼠肿瘤无关体重、腓肠肌和股四头肌肌肉质量、肌肉力量和肌纤维横截面积的损失。体外细胞实验结果显示,荷叶碱通过激活 Akt/mTOR 信号通路和减少 MyHC 降解来延缓肌肉萎缩,下调 Atrogin-1 和 MuRF1 的水平,并抑制促炎因子 IL-6 和 TNF- α 的释放,表明荷叶碱可能通过激活 Akt/mTOR 通路抑制与炎症相关的蛋白质降解来缓解由癌症恶病质导致的肌肉萎缩。

3.1.5 酚类

芝麻酚是中药胡麻的特征性酚类,因对众多疾病具有潜在的强效抗炎和免疫调节作用,成为一种有前景的物质^[43]。Yang 等^[44]实验证明,芝麻酚显著上调了老年肥胖小鼠肌肉组织和 D-半乳糖联合棕榈酸损伤 C2C12 肌管细胞中 p-Akt、p-mTOR 和 p-FoxO1 的蛋白水平,并通过上述激活作用,上调了 p-p70S6K 和 p-4E-BP1 的水平,从而增强肌蛋白的合成;同时磷酸化 FoxO1 使其失活,下调了 Atrogin-1 和 MuRF1 的表达,抑制肌蛋白的降解。此外,芝麻酚还逆转了老年肥胖小鼠肌肉中 p53 和 p16 的升高。在细胞实验中,当加入 Akt 特异性抑制剂 MK2206 后,芝麻酚带来的上述所有保护效应均被部分消除,提示芝麻酚可能通过激活 PI3K/Akt 下游 mTOR/FoxO1 通路发挥降低细胞衰老、调节蛋白合成与降解的作用,改善由衰老和肥胖引起的 SP。

3.1.6 三萜类

齐墩果酸是中药山萸的五环三萜类化合物有效成分,该成分具有多种药理特性,如骨保护、抗肥胖、抗炎、抗癌、抗糖尿病和神经保护^[45]。齐墩果酸可通过激活 PI3K/Akt 信号通路改善肥胖诱导的骨骼肌萎缩^[46],与模型组相比,齐墩果酸组 p-Akt/Akt、p-PI3K/PI3K 磷酸化水平显著升

高,肌肉萎缩相关因子 MuRF1、Atrogin-1 表达显著降低;MyoD 蛋白、MyoG mRNA 表达均显著上调,肌纤维横截面积显著增大。同时,齐墩果酸可降低空腹血糖、改善胰岛素抵抗指数,减少肌肉纤维化与炎症浸润,且其作用呈剂量依赖性,高剂量组效果优于低剂量组。结果表明,齐墩果酸可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,从抑制肌肉降解、促进肌再生、改善代谢三方面改善肥胖诱导的骨骼肌萎缩。

3.1.7 甾体类

睡茄交酯是茄科酸浆属及睡茄属药用植物的特征性活性成分,能抗氧化、抗炎、调节糖脂代谢,发挥抗肥胖、改善胰岛素抵抗、保护肝脏及神经等作用^[47]。在棕榈酸诱导的大鼠骨骼肌 L6 细胞 IR 模型中^[48],睡茄交酯可通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路改善 SP 相关代谢紊乱。研究发现,该类成分能够显著提升 p-Akt/Akt 与 p-mTOR/mTOR 的磷酸化水平,有效恢复胰岛素信号传导功能。同时,还明显降低细胞内 ROS 水平,并减少自噬阳性细胞比例,同时下调 LC3 II、Beclin-1 等自噬相关蛋白表达。部分活性成分还可通过上调沉默调节蛋白 3 (Sirt3) 表达,进一步抑制过度自噬与氧化应激反应。睡茄交酯通过激活 Akt/mTOR 通路、抑制 ROS 生成与异常自噬,有效改善骨骼肌 IR 情况。

各类中药单体及有效成分虽化学结构各异,但均能通过靶向激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥抗 SP 作用(附件表 1)。黄酮类、多糖类、皂苷类、生物碱类、酚类、三萜类及甾体类等成分,普遍通过增强该通路磷酸化水平,一方面促进 mTORC1 介导的蛋白质合成与肌源性分化,另一方面抑制 Atrogin-1/MuRF1 介导的蛋白质降解,同时协同改善线粒体功能、氧化应激、炎症反应及糖代谢紊乱,从多环节延缓骨骼肌萎缩,为中药活性成分干预 SP 提供了丰富的药理学依据。

3.2 中药复方及中成药

3.2.1 归脾汤

归脾汤由黄芪、白术、茯苓、龙眼肉、酸枣仁、人参、当归、木香、炙甘草、远志、生姜、大枣组成。SP 的常见证型为心脾两虚证,可由脾虚气血生化不足,肌肉失于濡养所致。宋予馨等^[49]研究表明,低、中、高剂量归脾汤干预能

够显著改善5-氟尿嘧啶(5-FU)诱导的SP模型大鼠体质量和抓力,改善了腓肠肌的病理形态。同时,与模型组比较,中、高剂量组IGF-1和IGF-1R的蛋白表达增加,mRNA表达水平上升,并显著上调了PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白表达,p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR比值均较模型组升高,结果表明IGF-1/PI3K/Akt/mTOR信号通路是归脾汤干预5-FU诱导SP模型大鼠的靶通路之一,提示其能够调控蛋白质合成。此外,与模型组比较,中、高剂量组Atrogin-1及MuRF1蛋白表达下降,说明其在抑制肌蛋白降解方面也发挥了作用。后续实验表明^[50],该通路还能够明显降低5-FU诱导SP模型大鼠IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的产生,改善ROS水平。总之,归脾汤可能通过激活IGF-1/PI3K/Akt/mTOR信号通路,促进肌蛋白合成、抑制肌蛋白分解、减轻炎症和抗ROS多方面改善化疗诱导的继发性SP。

3.2.2 益气健脾汤

益气健脾汤由人参、白茯苓、山药、白术、黄芪、半夏、陈皮、炙甘草和焦三仙药物组成,临床常用于治疗糖尿病性肌萎缩。许欣竹等^[51]研究表明,益气健脾汤联合二甲双胍组与模型组和单独二甲双胍组相比,联合组显著上调了比目鱼肌中PI3K蛋白表达、p-Akt/Akt比值和p-mTOR/mTOR比值,表明其激活了PI3K/Akt/mTOR信号通路。同时,联合组显著降低了自噬标志物LC3B-II的表达,并显著升高了p62的表达,表示抑制自噬。然而,联合组对线粒体生物发生相关蛋白如PGC-1 α 、琥珀酸脱氢酶复合物亚基A(SDHA)等和泛素-蛋白酶体系统相关蛋白如FOXO3a、MuRF1无显著影响,提示益气健脾汤改善肌萎缩的主要机制是通过抑制自噬,并非促进线粒体新生或直接抑制泛素-蛋白酶体系统。益气健脾汤联合二甲双胍通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制糖尿病状态下骨骼肌过度活跃的自噬,提高肌力和比目鱼肌湿重及肌纤维横截面积,发挥对2型糖尿病SP的治疗作用。

3.2.3 人参养荣汤

人参养荣汤由人参、白术、茯苓、炙甘草、当归、白芍、熟地黄、黄芪、桂心、五味子、陈皮、远志、生姜、大枣组成。该方益气补血,养心安神,可以用于心脾、气血两虚证的老年人

SP。Takemoto等^[52]实验发现,尾部悬吊导致小鼠血清IGF-1水平下降后,5%人参养荣汤显著恢复了IGF-1的血清浓度,激活下游的Akt,并显著提高了比目鱼肌中mTOR的磷酸化水平。mTOR激活后,其下游的p-4E-BP1水平在5%给药组中显著升高,表明蛋白质合成的翻译起始步骤被促进;同时,p-p70S6K在5%给药组也有升高趋势,但差异无统计学意义。此外,人参养荣汤显著抑制了尾部悬吊引起的比目鱼肌湿重下降,而对含更多快肌纤维的腓肠肌和跖肌重量无显著影响,提示其对慢肌纤维为主的肌肉萎缩有更显著的保护作用。综上,人参养荣汤通过提高血清IGF-1水平,激活肌肉中的mTOR/4E-BP1信号通路,从而促进蛋白质合成,最终改善废用性SP。

3.2.4 芪骨胶囊

芪骨胶囊组成包括淫羊藿、制何首乌、黄芪、石斛、肉苁蓉、骨碎补、菊花,中医认为其具有“强骨”“壮肌”的功效,可缓解与年龄相关的肌肉萎缩,改善肌肉功能,可能有助于治疗SP。Shi等^[53]研究表明,芪骨胶囊对蛋白质合成通路PI3K/Akt/mTOR具有激活作用,在地塞米松诱导的SP小鼠模型中,芪骨胶囊干预显著增加了PI3K、Akt和mTOR的磷酸化水平,促进蛋白质合成;同时,激活Akt促进FoxO3a磷酸化使其失活,从而显著下调了MuRF1和Atrogin-1的蛋白表达,表明其抑制了泛素化水平。此外,芪骨胶囊还上调MyHC的蛋白表达,提高了DEX诱导小鼠的前肢握力、腓肠肌重量/体重比值和肌纤维平均横截面积。

3.2.5 密骨胶囊

密骨胶囊方由制首乌、淫羊藿、黄芪、石斛、肉苁蓉、骨碎补和杭菊花等组成,因其补肾健脾的功效,在治疗肌骨系统疾病中具有良好疗效。孙雯等^[54]研究表明,TNF- α 诱导的萎缩肌细胞经5%密骨胶囊含药血清干预后,p-Akt、p-mTOR、p-p70S6K、p-4E-BP1蛋白水平均有上升趋势,其中p-Akt和p-4E-BP1的升高在TNF- α 刺激下仍具有统计学意义;同时,密骨胶囊含药血清降低了TNF- α 诱导的Atrogin-1蛋白水平和MuRF1的mRNA水平,提示密骨胶囊通过激活Akt-mTOR通路促进蛋白合成,减少蛋白降解,从而改善TNF- α 诱导的C2C12肌细胞萎缩。

归脾汤、益气健脾汤、人参养荣汤、芪骨胶囊及密骨胶囊被证实可通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路发挥抗SP效应(附表2)。归脾汤可上调该通路磷酸化水平并降低Atrogin-1、MuRF1表达及炎症因子水平;益气健脾汤联合二甲双胍通过激活该通路抑制LC3B-II介导的自噬;人参养荣汤通过恢复血清IGF-1水平激活mTOR/4E-BP1轴;芪骨胶囊与密骨胶囊则均能促进该通路磷酸化,同时下调泛素连接酶表达。可见,上述复方干预SP的作用机制高度集中于PI3K/Akt/mTOR通路的激活及其下游蛋白合成与降解环节的调控。

4 结语

SP的发病机制错综复杂,多种信号通路可以相互作用。当前研究发现,PI3K/Akt/mTOR通路在SP防治策略中占据重要的地位,目前现代医学针对该通路不断研究,Chen等^[55]研究揭示,角膜聚糖精准靶向PI3K/Akt/mTOR通路,促进肌卫星细胞增殖和肌源性分化以及促进慢肌纤维向快肌纤维转化来改善肌肉萎缩。Teng等^[56]提出表皮生长因子通过表皮生长因子受体调节PI3K/Akt/mTOR信号通路的活性,从而促进成肌细胞的增殖和分化。然而,这些现代医学研究存在着不良反应多、单一治疗效果等一系列问题,难以在临床应用中进一步推行。与之相比,中药具有简便效廉、多成分、多靶点、多机制等优势,在SP治疗策略中凸显独特优势。近年来,中药通过干预PI3K/Akt/mTOR信号通路治疗SP受到广泛关注,为中医药替代治疗方案的研究提供新思路。

中药调控PI3K/Akt/mTOR信号通路干预SP的机制研究展现出复杂性与共性。其共同的核心机制在于:无论是中药单体还是中药复方,其最主要作用途径是通过激活PI3K/Akt/mTOR信号轴,一方面促进下游p70S6K和4E-BP1的磷酸化以增强蛋白质合成;另一方面通过磷酸化FoxO转录因子家族,使其失活并进入胞质,从而在转录水平下调Atrogin-1和MuRF1的表达,抑制蛋白质降解。这种“促合成、抑分解”的双向调节作用是大多数药物改善肌萎缩、增加肌纤维横截面积和提升肌力的共同药理学基础。然而,不同干预手段在作用细节和侧重点上存在明显差异。在中药单体层面,研究更倾向于揭示其具体的分子切入

点及附加效应。例如,槲皮素在激活通路的同时,还显著改善线粒体功能并减轻ROS;橙皮苷则通过上调血清IGF-1水平间接启动通路信号,并兼具抗炎作用;而知母多糖和匙羹藤皂苷A的研究则分别聚焦于环境因素和代谢紊乱背景下的通路调节。这表明单体成分的研究往往更深入探讨通路激活与线粒体稳态、自噬流、炎症微环境等细胞生理环节的关联。在中药复方层面,其作用则趋于整体调节和多靶点协同。归脾汤和人参养荣汤等侧重于通过上调IGF-1等上游信号来启动通路,突出对全身性激素水平的调节能力;而益气健脾汤联合用药的研究则揭示了该通路在糖尿病的特定情境下,主要通过抑制过度自噬而非直接影响线粒体功能及再生来发挥效应,体现复方作用的整体性和特殊性。此外,研究模型涵盖衰老、化疗诱导、废用性、糖尿病及恶病质等多种SP类型,说明PI3K/Akt/mTOR通路是多种病因所致肌肉萎缩的共有枢纽,而不同中药成分针对不同病因背景下的这一枢纽进行干预,为SP的治疗提供了策略和理论依据。

当前相关研究仍存在多方面局限。第一,虽然多种中药单体及其有效成分、中药复方和中成药具备调节PI3K/Akt/mTOR通路的能力,能够改善SP的症状,但这些物质的具体分类及其在PI3K/Akt/mTOR通路中的详细作用机制有待进一步厘清。第二,目前关于中药单体及复方调控PI3K/Akt/mTOR通路改善SP的相关研究仅集中在细胞实验与动物实验,缺乏临床实验研究。究其原因,一是中药饮片的成分复杂,复方配伍的标准化、均一化难以实现,不足以达到临床研究对药物质控的严格要求;二是SP好发于老年人群且常合并多种基础病,研究对象异质性高、疗效评估难度大;三是基础研究多聚焦单一通路和理想场景,与临床实际脱节,且缺乏人体药代、毒理等数据,使得基础实验向临床转化存在壁垒。第三,中药通过活性组分、单体化合物及复方系统三种形式,分别展现了多元干预、靶向强化和多靶点协同的独特优势,目前研究仍多集中于单体成分,而中医治疗讲究辨证论治,更能够凸显多组分、多靶点优势的复方制剂相关研究略显不足。因此,未来应不断深化机制研究和开展多中心、大样本的高质量临床研究,并通过人工智能、交叉学科及多组学技术等现代技术,设计复

方相关研究, 推动中医药在 SP 治疗领域的研究和应用。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录 (<https://ywlbx.whuzhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202603018.pdf>)

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Beaudart C, Alcazar J, Aprahamian I, et al. Health outcomes of sarcopenia: a consensus report by the outcome working group of the global leadership initiative in sarcopenia (GLIS)[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2025, 37(1): 100. DOI: 10.1007/s40520-025-02995-9.
- 2 Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: prevalence, risk factors, and consequences[J]. *Metabolism*, 2023, 144: 155533. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155533.
- 3 Naumovski P, Spiegeleer BD, Wakjira A, et al. Role of peptides in skeletal muscle wasting: a scoping review[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(6): e70109. DOI: 10.1002/jcsm.70109.
- 4 Qin M, Zhu J, Xing L, et al. Adipose-derived exosomes ameliorate skeletal muscle atrophy via miR-146a-5p/IGF-1R signaling[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22: 754. DOI: 10.1186/s12951-024-02983-7.
- 5 Ribeiro F, Jannig PR, Labeit S, et al. Small-molecule targeting MuRF1 protects against denervation-induced diaphragmatic dysfunction: underlying molecular mechanisms[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(6): e70119. DOI: 10.1002/jcsm.70119.
- 6 Yin L, Li N, Jia W, et al. Urotensin receptor acts as a novel target for ameliorating fasting-induced skeletal muscle atrophy[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 185: 106468. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106468.
- 7 Liu S, Dong H. RNA signaling in skeletal muscle: the central role of microRNAs and exosomal microRNAs[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1639123. DOI: 10.3389/fcell.2025.1639123.
- 8 Chen X, Ji Y, Liu R, et al. Mitochondrial dysfunction: roles in skeletal muscle atrophy[J]. *J Transl Med*, 2023, 21: 503. DOI: 10.1186/s12967-023-04369-z.
- 9 Guerau-de-Arellano M, Piedra-Quintero ZL, Tschlis PN. Akt isoforms in the immune system[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 990874. DOI: 10.3389/fimmu.2022.990874.
- 10 Wang K, Chen M, Yan S, et al. Zinc ions activate AKT and promote prostate cancer cell proliferation via disrupting AKT intramolecular interaction[J]. *Oncogene*, 2025, 44(1): 8-18. DOI: 10.1038/s41388-024-03195-x.
- 11 Endo T. Postnatal skeletal muscle myogenesis governed by signal transduction networks: MAPKs and PI3K - akt control multiple steps[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 682: 223-243. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.09.048.
- 12 Zanders L, Kny M, Hahn A, et al. Sepsis induces interleukin 6, gp130/JAK2/STAT3, and muscle wasting[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(1): 713-727. DOI: 10.1002/jcsm.12867.
- 13 Wenlun W, Chaohang Y, Yan H, et al. Developing a ceRNA-based lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network to uncover roles in skeletal muscle development[J]. *Front Bioinform*, 2025, 4: 1494717. DOI: 10.3389/fbinf.2024.1494717.
- 14 Cui C, Bao Z, Chow SK, et al. Coapplication of magnesium supplementation and vibration modulate macrophage polarization to attenuate sarcopenic muscle atrophy through PI3K/akt/mTOR signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12944. DOI: 10.3390/ijms232112944.
- 15 An DH, Lee CH, Kwon Y, et al. Effects of alnus japonica hot water extract and oregonin on muscle loss and muscle atrophy in C2C12 murine skeletal muscle cells[J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(12): 1661. DOI: 10.3390/ph17121661.
- 16 Li N, Liu X, Wang Q, et al. hUC-MSCs and derived exosomes attenuate DEX-induced muscle atrophy through modulation of estrogen signaling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 419. DOI: 10.1186/s13287-025-04328-z.
- 17 Duan T, Jia S, Zhou D, et al. ATP1B4 as a candidate upstream regulator of muscle atrophy in diabetic sarcopenia via PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2025, 189: 106869. DOI: 10.1016/j.biocel.2025.106869.
- 18 Wang Y, Meng J, Zhang J, et al. Cell biomechanics on muscle atrophy: from intricate mechanisms to therapeutic frontiers[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2540598. DOI: 10.1080/07853890.2025.2540598.
- 19 Serova M, Didry-Barca B, Deloux R, et al. BIO101 stimulates myoblast differentiation and improves muscle function in adult and old mice[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 15(1): 55-66. DOI: 10.1002/jcsm.13326.
- 20 Zhang Y, Wang T, Wang Z, et al. Functions and therapeutic potentials of long noncoding RNA in skeletal muscle atrophy and dystrophy[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(2): e13747. DOI: 10.1002/jcsm.13747.
- 21 Feng L, Li B, Xi Y, et al. Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/akt pathway in mice with myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(2): C164-C176. DOI: 10.1152/ajpcell.00344.2021.
- 22 Zhang P, Liang X, Shan T, et al. mTOR is necessary for proper satellite cell activity and skeletal muscle regeneration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(1): 102-108. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.032.
- 23 余若如, 冯诚, 郑淑煜, 等. 基于 Web of science 数据库的老年性肌少症与线粒体相关性研究热点和趋势可视化分析[J]. *数理医药学杂志*, 2026, 39(1): 34-44. [Yu RR, Feng C, Zheng SY, et al. Visual analysis of research hotspots and trends in the association between senile sarcopenia and mitochondria based on Web of Science database[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(1): 34-44.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202504051.

- 24 Ji Y, Li M, Chang M, et al. Inflammation: roles in skeletal muscle atrophy[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1686. DOI: [10.3390/antiox11091686](https://doi.org/10.3390/antiox11091686).
- 25 李艺雷. 鸡蛋卵黄提取物 VTG2 对骨骼肌发育影响的研究[D]. 太原: 山西农业大学, 2022. [Li YL. Effects of egg yolk extract VTG2 on skeletal muscle development[D]. Taiyuan: Shanxi Agricultural University, 2022.] DOI: [10.27285/d.cnki.gsxn.2022.000028](https://doi.org/10.27285/d.cnki.gsxn.2022.000028).
- 26 Zha W, Sun Y, Gong W, et al. Ginseng and ginsenosides: therapeutic potential for sarcopenia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113876. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.113876](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113876).
- 27 李阳杰, 姜亚玲, 刘秋伟, 等. 槲皮素衍生物的生物活性研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2021, 56(3): 175–180. [Li YJ, Jiang YL, Liu QW, et al. Progress in research on biological activity of quercetin derivatives[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2021, 56(3): 175–180.] DOI: [10.11669/cpj.2021.03.002](https://doi.org/10.11669/cpj.2021.03.002).
- 28 Sun J, Liu H, Yan Y, et al. Quercetin prevents sarcopenia by reversing oxidative stress and mitochondrial damage[J]. *J Mol Histol*, 2025, 56(2): 133. DOI: [10.1007/s10735-025-10411-9](https://doi.org/10.1007/s10735-025-10411-9).
- 29 杨萍, 黄清杰, 李喜香, 等. 橙皮苷药理作用及机制的研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7222–7231. [Yang P, Huang QJ, Li XX, et al. Research progress on pharmacological action and mechanism of hesperidin[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2023, 54(21): 7222–7231.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2023.21.031](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2023.21.031).
- 30 Oh HJ, Jin H, Lee BY. Hesperidin ameliorates sarcopenia through the regulation of inflamming and the AKT/mTOR/FoxO3a signaling pathway in 22–26-month-old mice[J]. *Cells*, 2023, 12(15): 2015. DOI: [10.3390/cells12152015](https://doi.org/10.3390/cells12152015).
- 31 Ren ZQ, Zheng SY, Sun Z, et al. Resveratrol: molecular mechanisms, health benefits, and potential adverse effects[J]. *MedComm*, 2025, 6(6): e70252. DOI: [10.1002/mco2.70252](https://doi.org/10.1002/mco2.70252).
- 32 Pan X, Xue G, Zhao M, et al. Resveratrol ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance via the DDIT4/mTOR pathway in skeletal muscle[J]. *Biomed Rep*, 2025, 22(6): 99. DOI: [10.3892/br.2025.1977](https://doi.org/10.3892/br.2025.1977).
- 33 宋添力, 张钰, 肖强, 等. 黄精化学成分以及药用价值的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(11): 119–126. [Song TL, Zhang Y, Xiao Q, et al. Research progress on chemical composition and medicinal value of Huangjing (*Polygonatum sibiricum*) [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 42(11): 119–126.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2024.11.024](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2024.11.024).
- 34 Li Y, Liu Z, Yan H, et al. *Polygonatum sibiricum* polysaccharide ameliorates skeletal muscle aging and mitochondrial dysfunction via PI3K/akt/mTOR signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156316. DOI: [10.1016/j.phymed.2024.156316](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156316).
- 35 贾小舟, 张子东, 何建鑫, 等. 知母多糖的研究进展[J]. *中医药信息*, 2020, 37(2): 111–115. [Jia XZ, Zhang ZD, He JX, et al. Research advances in polysaccharides of *Anemarrhena asphodeloides* bge[J]. *Information on Traditional Chinese Medicine*, 2020, 37(2): 111–115.] DOI: [10.19656/j.cnki.1002-2406.200055](https://doi.org/10.19656/j.cnki.1002-2406.200055).
- 36 Wang L, Pan Y, Lin B, et al. *Anemarrhena asphodeloides* fructan attenuates cigarette smoke-induced muscle atrophy by activating the akt/mTOR pathway and inhibiting the ubiquitin-proteasome pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 351: 120116. DOI: [10.1016/j.jep.2025.120116](https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120116).
- 37 孙宇, 陈雪, 唐守祥, 等. 黄芪中主要成分含量测定及其抗氧化活性研究[J]. *化学试剂*, 2023, 45(12): 90–97. [Sun Y, Chen X, Tang SX, et al. Determination of the main components of astragalus membranaceus and evaluation of their antioxidant activity[J]. *Chemical Reagents*, 2023, 45(12): 90–97.] DOI: [10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0606](https://doi.org/10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0606).
- 38 马雷雷, 李继安, 徐文轩, 等. 基于 PI3K/Akt 通路探讨黄芪总皂苷对 2 型糖尿病大鼠肌少症的影响[J]. *中成药*, 2024, 46(11): 3612–3619. [Ma LL, Li JA, Xu WX, et al. PI3K/Akt pathway-based investigation of total Astragalus saponins on sarcopenia in a rat model of type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2024, 46(11): 3612–3619.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2024.11.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2024.11.011).
- 39 李航, 王志允, 陈乐园, 等. 匙羹藤属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. *中南药学*, 2023, 21(1): 177–186. [Li H, Wang ZY, Chen LY, et al. Research progress in the chemical constituents from *Gymnema R. Br.* plants and their pharmacological activities[J]. *Central South Pharmacy*, 2023, 21(1): 177–186.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2023.01.028](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2023.01.028).
- 40 Park EJ, Kim HJ, Lee SH, et al. Gymnemanoside ameliorates steroid-induced skeletal muscle atrophy via bridging glucocorticoid and insulin receptor signalling[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(6): e70118. DOI: [10.1002/jcsm.70118](https://doi.org/10.1002/jcsm.70118).
- 41 Zhao T, Zhu Y, Zhao R, et al. Structure-activity relationship, bioactivities, molecular mechanisms, and clinical application of nuciferine on inflammation-related diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 193: 106820. DOI: [10.1016/j.phrs.2023.106820](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106820).
- 42 An X, Ma L, Bai Y, et al. Nuciferine attenuates cancer cachexia-induced muscle wasting in mice via HSP90AA1[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(2): e13777. DOI: [10.1002/jcsm.13777](https://doi.org/10.1002/jcsm.13777).
- 43 Majdalawieh AF, Ahari SH, Yousef SM, et al. Sesamol: a lignan in sesame seeds with potent anti-inflammatory and immunomodulatory properties[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 960: 176163. DOI: [10.1016/j.ejphar.2023.176163](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176163).
- 44 Yang J, Wang Z, Xie Y, et al. Sesamol alleviates sarcopenia via activating AKT/mTOR/FoxO1 signal pathway in aged obese mice[J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2024, 79(3): 607–616. DOI: [10.1007/s11130-024-01199-2](https://doi.org/10.1007/s11130-024-01199-2).
- 45 Günther A, Bednarczyk-Cwynar B. Oleanolic acid: a promising antioxidant—sources, mechanisms of action, therapeutic potential, and enhancement of bioactivity[J]. *Antioxidants*, 2025, 14(5): 598. DOI: [10.3390/antiox14050598](https://doi.org/10.3390/antiox14050598).
- 46 Sun Y, Wei X, Zhao T, et al. Oleanolic acid alleviates obesity-induced skeletal muscle atrophy via the PI3K/akt signaling pathway[J]. *FEBS Open Bio*, 2024, 14(4): 584–597. DOI: [10.1002/2211-5463.13780](https://doi.org/10.1002/2211-5463.13780).
- 47 Yoshitomi R, Nanda R, Hirano K, et al. Ashwagandha withanolides, withaferin-a, and withanone for natural interventions in aging and obesity[J]. *Mech Ageing Dev*, 2025, 228: 112126. DOI: [10.1016/j.mad.2025.112126](https://doi.org/10.1016/j.mad.2025.112126).

- 48 杨清, 刘亚鹭, 李志鹏, 等. 睡茄交酯类成分通过 Akt/mTOR 和 Sirt3 信号通路改善棕榈酸诱导的骨骼肌 L6 细胞胰岛素抵抗[J]. 天津中医药, 2025, 42(11): 1435-1443. [Yang Q, Liu YL, Li ZP, et al. Improvement of palmitic acid-induced insulin resistance in the L6 myoblast cells by withanolides through Akt/mTOR and Sirt 3 signal pathways[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2025, 42(11): 1435-1443.] DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2025.11.12.
- 49 宋予馨, 王艺, 马贤德, 等. 基于 IGF-1/PI3K/AKT/mTOR 信号通路的归脾汤对化疗肌少症的调节作用探讨[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(10): 2337-2343. [Song YX, Wang Y, Ma XD, et al. To explore the regulatory effect of Guipi Decoction on chemotherapy-related sarcopenia based on IGF-1/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Journal of Li-shizhen Traditional Chinese, 2024, 35(10): 2337-2343.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2024.10.06.
- 50 宋予馨. 基于 IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 通路探讨归脾汤对化疗肌少症大鼠骨骼肌抗炎机制的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2024. [Song YX. To explore the anti-inflammatory mechanism of Guipi Decoction on skeletal muscle of chemotherapy-induced sarcopenia rats based on IGF-1/PI3K/Akt/mTOR pathway[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese, 2024.] DOI: 10.27213/d.cnki.glnzc.2024.000091.
- 51 许欣竹, 段志园, 董涵宇, 等. 益气健脾汤联合二甲双胍激活 PI3K/Akt/mTOR 通路调控自噬对抗糖尿病肌萎缩[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(2): 547-556. [Xu XZ, Duan ZY, Dong HY, et al. Yiqi Jianpi Decoction combined with metformin activate PI3K/Akt/mTOR pathway to regulate autophagy and resist gastrocnemius muscles in type 2 diabetic muscular atrophy[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2023, 25(2): 547-556.] DOI: 10.11842/wst.20220722005.
- 52 Takemoto R, Sejima T, Han LK, et al. Disuse muscle atrophy-improving effect of ninjin'yoeito in a mouse model[J]. Neuropeptides, 2021, 90: 102199. DOI: 10.1016/j.npep.2021.102199.
- 53 Jinyu S, Fuwei P, Haiya GE, et al. Mechanism of qigu capsule as a treatment for sarcopenia based on network pharmacology and experimental validation[J]. J Tradit Chin Med, 2025, 45(2): 399-407. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.2025.02.001.
- 54 孙雯, 丁劼, 王培歌, 等. 密骨胶囊通过 NF- κ B 和 AKT-mTOR 信号通路对肌少症的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(7): 942-948. [Sun W, Ding J, Wang PG, et al. Study on the mechanism of the Migu capsule in the treatment of sarcopenia via NF- κ B and AKT-mTOR signaling pathway[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2023, 29(7): 942-948.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.07.002.
- 55 Chen X, Zhang Y, Deng Z, et al. Keratocan improves muscle wasting in sarcopenia by promoting skeletal muscle development and fast-twitch fibre synthesis[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2025, 16(1): e13724. DOI: 10.1002/jcsm.13724.
- 56 Teng H, Liu Y, Hao R, et al. The mechanism of EGF in promoting skeletal muscle post-injury regeneration[J]. Differentiation, 2025, 143: 100862. DOI: 10.1016/j.diff.2025.100862.

收稿日期: 2026 年 03 月 04 日 修回日期: 2026 年 04 月 22 日

本文编辑: 李绪辉 桂裕亮