

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.034

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.034>

# PI3K/AKT 信号通路与缺血性脑损伤引起的细胞凋亡研究进展

张家伟<sup>1</sup> 综述 许莉莉<sup>2</sup>, 吕佩源<sup>3,4</sup> 审校

(1. 河北医科大学研究生院, 石家庄 050017; 2. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000;  
3. 河北省人民医院神经内科, 石家庄 050051; 4. 河北省脑网络及认知障碍疾病重点实验室, 石家庄 050051)

**[摘要]** PI3K/AKT信号通路是细胞内调控信号转导的一个重要途径, 其组成较为复杂, 参与细胞增殖、凋亡、代谢等活动。缺血性脑损伤是一个复杂的病理过程, 而细胞凋亡在此过程中发挥重要作用。PI3K/AKT信号通路是细胞存活的关键通路, 在缺血性脑损伤、神经退行性疾病及肿瘤等诸多疾病中起调控作用。因此, 研究该通路并探讨其在缺血性脑损伤中的作用对进一步探寻此类疾病的治疗具有重要意义。

**[关键词]** PI3K/AKT信号通路; 缺血性脑损伤; 细胞凋亡

## Research progress regarding PI3K/AKT signaling pathway and apoptosis induced by ischemic brain injury

ZHANG Jiawei<sup>1</sup>, XU Lili<sup>2</sup>, LÜ Peiyuan<sup>3,4</sup>

(1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017; 2. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000; 3. Department of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051; 4. Hebei Provincial Key Laboratory of Cerebral Networks and Cognitive Disorders, Shijiazhuang 050051, China)

**Abstract** The PI3K/AKT signaling pathway is an important intracellular pathway to regulate signal transduction. Its composition is relatively complex, involving in cell proliferation, apoptosis, metabolism and other biological processes. Ischemic brain injury is a complex pathological process, in which apoptosis plays an important role. The PI3K/AKT signaling pathway are crucial in many human diseases including ischemic brain injury, neurodegenerative diseases, and tumors for cell survival. Therefore, the study of this pathway and its role in ischemic brain injury is of great significance to further explore the treatment of the disease.

**Keywords** PI3K/AKT signaling pathway; ischemic brain injury; apoptosis

收稿日期 (Date of reception): 2022-04-24

通信作者 (Corresponding author): 吕佩源, Email: peiyuanlu@163.com

基金项目 (Foundation item): 河北省高端人才资助项目 (6833452, 83587216); 河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目 (2019-139-5); 河北省引智项目 (2020-19-2)。This work was supported by the Hebei Provincial High-End Talents Funding Project (6833452, 83587216), Hebei Provincial Government Funded Clinical Talents Training Project (2019-139-5), and Project of Introducing Talents to Hebei Province (2020-19-2), China.

多细胞生物的正常生理活动不仅依赖于物质和能量代谢, 还依赖于细胞间的通讯和信号调节。一般来说, 不同的通讯信号负责调节不同的细胞行为。PI3K/AKT信号通路是一个重要的途径, 其组成包括磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)及其下游分子蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)<sup>[1]</sup>。PI3K/AKT通路在受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)和细胞因子刺激时激活, 酪氨酸残基随后被磷酸化并为PI3K易位至细胞膜提供结合位点, 从而参与转导各种细胞外基质和细胞因子<sup>[2]</sup>。这个信号通路对细胞也有重要的生理作用, 如增强细胞活性、抑制衰老等<sup>[3]</sup>。脑卒中是我国居民的首位死因, 且有高致残、高致死率的特点<sup>[4]</sup>。在脑卒中患者中, 缺血性脑卒中占比呈明显上升趋势<sup>[5]</sup>。缺血性脑损伤是一个复杂的病理过程, 其发生机制与缺血灶周围细胞膜的去极化、细胞内钙超载、自由基和炎性介质的产生等有关, 脑缺血后会引起神经元的死亡。PI3K/AKT信号通路是细胞存活的关键通路, 此通路的功能障碍不仅与缺血性脑损伤的发生、发展有关, 还与很多其他人类疾病, 比如肿瘤、神经退行性疾病等有关<sup>[6]</sup>。

## 1 PI3K/AKT信号通路组成

PI3Ks根据其结构和底物特异性可分为3类: I类、II类和III类。在这些激酶中, 研究最广泛的是I类PI3Ks, 它可以被细胞表面受体直接激活, 根据其激活方式又分为IA类和IB类。IA类PI3Ks可以被RTK、G蛋白偶联受体及肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)激活。IB类PI3Ks仅由一个亚基(PI3K $\gamma$ )组成, 它仅被G蛋白偶联受体激活。I类PI3Ks由调控亚基和催化亚基组成<sup>[7]</sup>。配体和生长因子的活化导致细胞表面受体的酪氨酸磷酸化。IA类PI3Ks的p85调节亚基直接与配体(如生长因子和受体相关蛋白)激活的细胞膜上的酪氨酸受体结合。这种结合最终激活p110催化亚基, 并催化磷脂酰肌醇4,5-双磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)向磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate, PIP3)的转化(图1)。作为第二信使, PIP3调控许多下游信号通路。IB类PI3Ks是由p101调节亚基和p110 $\gamma$ 催化亚基组成的异源二聚体。IB类PI3Ks通过p110 $\gamma$ 与G蛋白偶联受体的G $\beta\gamma$

亚基直接结合而被激活<sup>[8]</sup>。

AKT是PI3K信号通路下游的主要分子, 包括AKT1、AKT2和AKT3 3个亚型, 分别由PKB $\alpha$ 、PKB $\beta$ 和PKB $\gamma$ 编码<sup>[9]</sup>。AKT1在许多组织中均有表达; AKT2主要在胰岛素敏感组织中表达, 其他部位表达水平较低; AKT3仅在大脑和睾丸中表达。AKT的不同亚型特异性的组织表达模式表明其在不同组织或器官中维持生理功能的关键作用<sup>[10]</sup>。AKT位于PI3K/AKT信号转导通路中的核心部位, 其磷酸化可进一步激活下游因子, 发挥相应的生物学效应。

## 2 PI3K/AKT信号通路与缺血性脑损伤引起的细胞凋亡

目前已有研究<sup>[11]</sup>证明PI3K/AKT信号通路在神经生长和神经营养过程中发挥重要作用, 从而能够抑制缺血性脑损伤后的神经细胞凋亡。AKT介导的神经元凋亡的抑制通过多种途径发生, 许多AKT下游因子参与了这些过程, 包括caspase-9、Bcl-2家族、糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)、叉头框O(forkhead box O, FoxO)、核转录因子(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide, eNOS)等。PI3K/AKT信号通路主要通过调节这些因子发挥缺血性脑损伤后的保护作用。

### 2.1 AKT/caspase途径

细胞凋亡的机制非常复杂, 涉及能量依赖的分子级联反应。它主要通过2个途径介导, 一种为外源性途径, 另一种为内源性或线粒体途径。外源性途径始于细胞外, 由外部信号激活, 如Fas配体(Fas ligand, FasL)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )。FasL与Fas受体和Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-associated protein with dead domain, FADD)结合。然后进一步激活死亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complex, DISC), 它可以使caspase-8前体转化为活性caspase-8。活性caspase-8有2个作用, 一方面激活caspase-3, 另一方面将BH3-only蛋白Bid裂解为tBid和BH3, 然后tBid通过触发促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)和Bcl-2同源拮抗杀伤蛋白(Bcl-2 homologous antagonist-killer protein, Bak)的寡聚化激活固有凋亡通路<sup>[12]</sup>。

缺血性脑损伤时神经元内的损伤触发了内源性途径。在细胞质内，细胞色素C诱导腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)依赖的凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptosis protease activating factor, Apaf-1)寡聚化，形成活化的caspase-9(通过凋亡复合物的形成)，进而激活caspase-3，引起caspase级联反应，导致细胞凋亡<sup>[13]</sup>。内源性途径的关键步骤是细胞色素C从线粒体的释放。AKT可稳定线粒体的通透性，调节Bcl-2家族成员组成的跨膜通道，抑制线粒体中细胞色素C的释放，进而促进细胞存活。另外，活化的AKT可以使caspase-9在丝氨酸196(serine 196, Ser196)位点磷酸化而失活，从而抑制下游分子引发的级联反应，达到抑制凋亡的目的(图1)。

之一，在细胞凋亡信号转导途径中有非常重要的作用。根据Bcl-2蛋白家族结构和功能的不同分为2类：一类是抗凋亡蛋白，如Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w等；另一类是促凋亡蛋白，主要包括Bax、Bak和Bcl-2细胞死亡激动剂(Bcl-2 agonist of cell death, Bad)等。Bcl-2家族蛋白同源二聚体和异源二聚体之间的平衡被认为是维持细胞存活或诱导死亡的关键。Bad是Bcl-2的家族成员，其功能由2个位点Ser112和Ser136的磷酸化调节。活化的AKT可使Bad在Ser136磷酸化，并与伴侣蛋白14-3-3结合，其结合可以使Bad从与Bcl-2或Bcl-xL结合而成的异源二聚体中分离出来，从而产生更多游离Bcl-2或Bcl-xL，促进细胞生存。当发生缺血性脑损伤时，细胞在受到缺血刺激，可激活其表面的PI3K，活化的PI3K激活AKT的磷酸化。同时活化的AKT可以使Bcl-2的表达增加而Bax的表达下降(图1)，从而发挥其脑保护作用<sup>[14]</sup>。

### 2.2 AKT/Bcl-2途径

Bcl-2家族是影响细胞凋亡的关键调节因素

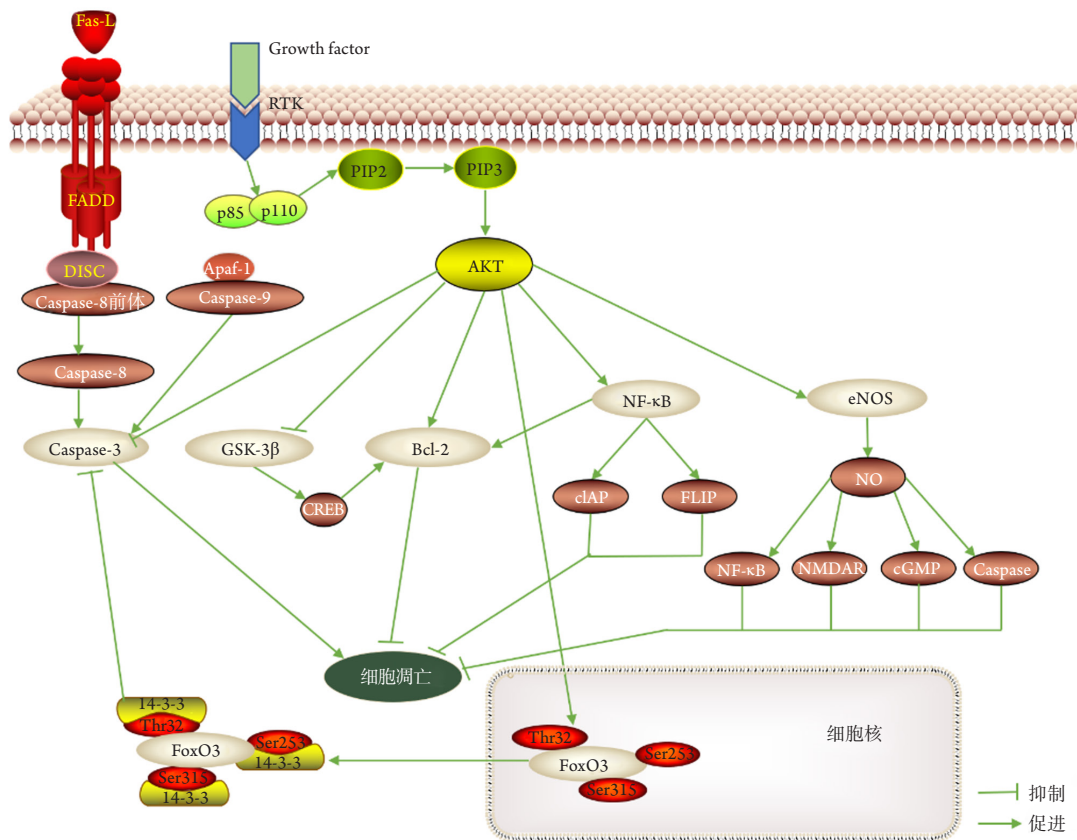


图1 PI3K/AKT信号通路与细胞凋亡的关系

Figure 1 The relationship between PI3K/AKT signaling pathway and apoptosis



### 2.3 AKT/GSK-3 $\beta$ 途径

GSK-3是AKT下游的重要分子,是由轴抑制蛋白、 $\beta$ -catenin和腺瘤性结肠息肉病蛋白组成的丝氨酸/苏氨酸蛋白酶<sup>[15]</sup>。GSK-3是一种多功能丝氨酸/苏氨酸激酶,最初被认为是糖原代谢的调节剂,具有2个亚型:GSK-3 $\alpha$ 和GSK-3 $\beta$ 。其中,GSK-3 $\beta$ 在大脑中广泛表达,其活性受磷酸化和去磷酸化调节,GSK-3 $\beta$ 需要磷酸化才能被激活<sup>[16]</sup>。缺血性脑损伤时,细胞受到缺血刺激,Ser473位点磷酸化从而激活AKT,进而通过Ser9位点的磷酸化而降低GSK-3 $\beta$ 活性。当GSK-3 $\beta$ 失活时可激活环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cyclic adenosine monophosphate response element binding protein, CREB),CREB活化后通过调控生存因子的转录发挥其抗凋亡作用<sup>[17]</sup>(图1),进而减少缺血性脑损伤后的神经元凋亡。

### 2.4 AKT/FoxO途径

哺乳动物细胞中的FoxO蛋白分为4个亚型:FoxO1、FoxO2、FoxO3和FoxO4,参与丝氨酸、苏氨酸和赖氨酸残基的磷酸化和乙酰化转录后分化<sup>[18]</sup>。FoxO亚家族成员可以从细胞质穿梭到细胞核,在细胞增殖、分化、凋亡和抗氧化应激中发挥重要作用。AKT在体内可使FoxO3在苏氨酸32(threonine 32, Thr32)、Ser253和Ser315 3个位点磷酸化,这一磷酸化作用导致FoxO3由细胞核排出至细胞质,减缓神经元损伤后的细胞凋亡。相反,FoxO3去磷酸化后可重新转移至细胞核内,调控*Bim*、*p27*等与细胞周期相关的基因加速细胞的凋亡<sup>[19]</sup>。转接蛋白14-3-3是一类调节蛋白,与靶蛋白结合后,通常作为二聚体,可通过多种方式影响靶蛋白的功能。14-3-3蛋白与Thr32、Ser253位点磷酸化介导的FoxO3结合后可以使其保留在胞质中,从而抑制Fas的活化和caspase级联反应的触发,抑制细胞凋亡(图1)。目前有研究鉴定了胰岛素样生长因子结合蛋白-1(insulin-like growth factor binding protein-1, IGFBP-1)和Fas配体叉头响应元件(forkhead response element, FHRE)启动子内介导FoxO3结合的DNA序列,表明AKT磷酸化调控FoxO3的转录活性<sup>[20]</sup>。

### 2.5 AKT/eNOS途径

一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)在中枢神经系统的生理和病理活动中起着重要作

用。eNOS存在于神经元亚群和脑血管内皮细胞中。eNOS产生的一氧化氮(nitric oxide, NO)对神经元功能和稳态至关重要,并在血管信号转导、白细胞内皮相互作用中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。NO可通过活性氧和氮介导的NF- $\kappa$ B和丝裂原活化的蛋白激酶通路的激活,或通过caspase或N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)的S-亚硝基化,或通过环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)介导的血管舒张和线粒体通透性过度抑制减少细胞凋亡,发挥其保护作用(图1)。研究<sup>[22]</sup>发现eNOS缺失的小鼠脑卒中后出现梗死体积增加。另有研究<sup>[23]</sup>表明eNOS在神经元和内皮细胞中的上调具有保护作用,并通过这种机制发挥其抗凋亡作用。

### 2.6 AKT/NF- $\kappa$ B途径

正常情况下,NF- $\kappa$ B二聚体通过与I $\kappa$ B结合,在细胞质中以非激活状态存在。当PI3K/AKT通路激活时,AKT通过诱导NF- $\kappa$ B激酶抑制剂的连续磷酸化和蛋白降解使NF- $\kappa$ B由抑制状态转为激活状态,其过程通常依赖于I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)复合物(由IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ 和IKK $\gamma$  3个亚基组成)和泛素/蛋白酶体途径<sup>[24]</sup>。NF- $\kappa$ B二聚体从抑制因子中释放出来后,进入细胞核,激活抗凋亡基因的表达。研究<sup>[25]</sup>表明:NF- $\kappa$ B可通过调控靶基因产物Bcl-2、Bcl-xL等从而抑制内源性凋亡途径,也可通过上调细胞内凋亡蛋白抑制剂(cellular inhibitor of apoptosis protein, cIAP)和Fas相关死亡域样白细胞介素-1 $\beta$ 转换酶抑制蛋白的表达水平抑制外源性凋亡途径(图1)。因此,NF- $\kappa$ B是细胞存活的关键调控因子,参与多种抗凋亡相关蛋白的转录调控,还可影响介导凋亡的信号通路中的相关分子,参与调控细胞凋亡。

## 3 结语

PI3K/AKT信号通路由哺乳动物酶联受体介导,是重要的信号转导通路,参与具有诸多生物学功能。该通路可以产生并磷酸化凋亡前体蛋白,由此进一步调控神经元的凋亡,发挥其在缺血性脑损伤后的神经保护作用。因此,PI3K/AKT通路为治疗缺血性脑损伤提供了重要靶点。目前已有多种药物(如丁基苯酚、芒果苷)及辅助治疗手段(如针灸、运动训练)可通过此通路发挥其

神经保护作用<sup>[26-28]</sup>。然而目前的研究尚有不足之处：第一，PI3K/AKT信号通路参与细胞凋亡、炎症反应、氧化应激、自噬等过程，其在不同疾病或者在同一疾病中的作用机制可能不同，在疾病治疗过程中临床干预手段通过哪种机制发挥作用有待进一步研究；第二，目前的实验多为基础实验，临床实验较少，之后可以将基础与临床实验结合，实现由基础到临床的转化。深入了解PI3K/AKT通路在人类各种疾病中的关键调控步骤，将有助于阐明疾病的发病机制，为不同疾病的精准化治疗提供新的分子靶标。

## 参考文献

- Bilanges B, Posor Y, Vanhaesebroeck B. PI3K isoforms in cell signalling and vesicle trafficking[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(9): 515-534.
- Sánchez-Alegria K, Flores-León M, Avila-Muñoz E, et al. PI3K signaling in neurons: a central node for the control of multiple functions[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3725.
- Matsuda S, Ikeda Y, Murakami M, et al. Roles of PI3K/AKT/GSK3 pathway involved in psychiatric illnesses[J]. *Diseases*, 2019, 7(1): 22.
- 金巍, 尹豆, 李彬寅, 等. 侧支循环及其在缺血性脑卒中诊疗中的研究和应用现状[J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2021, 15(3): 185-190.  
JIN Wei, YIN Dou, LI Binyin, et al. Collateral circulation in diagnosis and treatment of ischemic stroke and related application[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases. Electronic Edition*, 2021, 15(3): 185-190.
- 《中国卒中中心报告》编写组. 《中国卒中中心报告2020》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2021, 18(11): 737-743.  
Report on Stroke Center in China Writing Group. Brief report on stroke center in China, 2020[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2021, 18(11): 737-743.
- Long HZ, Cheng Y, Zhou ZW, et al. PI3K/AKT signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 648636.
- Yudushkin I. Getting the Akt together: guiding intracellular Akt activity by PI3K[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2): 67.
- Yu X, Long YC, Shen HM. Differential regulatory functions of three classes of phosphatidylinositol and phosphoinositide 3-kinases in autophagy[J]. *Autophagy*, 2015, 11(10): 1711-1728.
- Szymonowicz K, Oeck S, Malewicz NM, et al. New insights into protein kinase B/Akt signaling: role of localized Akt activation and compartment-specific target proteins for the cellular radiation response[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(3): 78.
- Revathidevi S, Munirajan AK. Akt in cancer: mediator and more[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 80-91.
- Hers I, Vincent EE, Tavaré JM. Akt signalling in health and disease[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10): 1515-1527.
- Kurokawa M, Kornbluth S. Caspases and kinases in a death grip[J]. *Cell*, 2009, 138(5): 838-854.
- Riedl SJ, Salvesen GS. The apoptosome: signalling platform of cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(5): 405-413.
- Zhang JJ, Li Y, Chen S, et al. Biphalin, a dimeric opioid peptide, reduces neonatal hypoxia-ischemia brain injury in mice by the activation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 115: 101967.
- Arioka M, Takahashi-Yanaga F. Glycogen synthase kinase-3 inhibitor as a multi-targeting anti-rheumatoid drug[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 207-213.
- Jaworski T, Banach-Kasper E, Gralec K. GSK-3 $\beta$  at the intersection of neuronal plasticity and neurodegeneration[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 4209475.
- Li D, Qu Y, Mao M, et al. Involvement of the PTEN-AKT-FOXO3a pathway in neuronal apoptosis in developing rat brain after hypoxia-ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(12): 1903-1913.
- Maiese K. Forkhead transcription factors: formulating a FOXO target for cognitive loss[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14(4): 415-420.
- Kim HS, Skurk C, Maatz H, et al. Akt/FOXO3a signaling modulates the endothelial stress response through regulation of heat shock protein 70 expression[J]. *FASEB J*, 2005, 19(8): 1042-1044.
- Tzivion G, Dobson M, Ramakrishnan G. FoxO transcription factors; regulation by AKT and 14-3-3 proteins[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(11): 1938-1945.
- Lin HY, Wu CL, Huang CC. The Akt-endothelial nitric oxide synthase pathway in lipopolysaccharide preconditioning-induced hypoxic-ischemic tolerance in the neonatal rat brain[J]. *Stroke*, 2010, 41(7): 1543-1551.
- Sawada N, Liao JK. Targeting eNOS and beyond: emerging heterogeneity of the role of endothelial Rho proteins in stroke protection[J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(8): 1171-1186.
- De Palma C, Falcone S, Panzeri C, et al. Endothelial nitric oxide synthase overexpression by neuronal cells in neurodegeneration: a link between inflammation and neuroprotection[J]. *J Neurochem*, 2008, 106(1): 193-204.
- Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(6): 280-288.
- Moulin M, Anderton H, Voss AK, et al. IAPs limit activation of RIP kinases by TNF receptor 1 during development[J]. *EMBO J*, 2012,

- 31(7): 1679-1691.
26. 白秀, 沈亚亭, 王明威, 等. PI3K/AKT信号通路与缺血性中风的相关性研究进展[J]. 河北医药, 2021, 43(13): 2050-2054.  
BAI Xiu, SHEN Yating, WANG Mingwei, et al. Research progress on the correlation between PI3K/Akt signaling pathway and ischemic cerebral stroke[J]. Hebei Medical Journal, 2021, 43(13): 2050-2054.
27. 党双双, 易甫, 武锋, 等. 芒果苷通过PI3K/Akt/mTOR通路抑制缺氧缺血性脑损伤大鼠神经细胞凋亡及炎症反应[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(10): 1820-1823, 1896.  
DANG Shuangshuang, YI Fu, WU Feng, et al. Mangiferin inhibits neuronal apoptosis and inflammatory response in rats with hypoxic-ischemic brain injury via PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2020, 20(10): 1820-1823, 1896.
28. 裴腾勃, 阮彩莲, 杨彦玲, 等. 运动训练调节PI3K/AKT信号通路抑制凋亡改善大鼠脑缺血再灌注损伤研究[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2020, 18(2): 16-19, 28.  
PEI Tengbo, RUAN Cailian, YANG Yanling, et al. Study on the effects of exercise training on PI3K/AKT signaling pathway and apoptosis on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Journal of Yanan University. Medical Sciences, 2020, 18(2): 16-19, 28.

**本文引用:** 张家伟, 许莉莉, 吕佩源. PI3K/AKT信号通路与缺血性脑损伤引起的细胞凋亡研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(11): 2826-2831. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.034

**Cite this article as:** ZHANG Jiawei, XU Lili, LÜ Peiyuan. Research progress regarding PI3K/AKT signaling pathway and apoptosis induced by ischemic brain injury[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(11): 2826-2831. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.034