

中医药靶向 mTOR 信号通路治疗糖尿病肾病的研究进展

张薇¹, 周荣¹, 董凯旋¹, 陈曦¹, 于小勇^{2*}

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046;

2. 陕西省中医医院, 西安 710003)

[摘要] 糖尿病肾病(DKD)是作为糖尿病(DM)常见并发症之一,是一种出现特定肾脏病理结构和功能改变的慢性肾脏病(CKD)。大多数学者认为,DKD发病机制与糖代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、内质网应激、细胞自噬、脂代谢紊乱及外泌体调控等因素有关。现代研究发现,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)相关信号通路在DKD中起着关键作用,可以维持肾小球足细胞稳态,参与DKD细胞自噬、肾纤维化、氧化应激、脂代谢紊乱、炎症反应等过程,是当代治疗DKD的新型靶点。越来越多的研究表明,中医药能通过调节mTOR信号通路抑制DKD肾组织损伤,延缓DKD进一步恶化,改善疾病预后,提升患者生活水平。该文通过总结mTOR相关信号通路结构与机制,详述其在DKD中的作用,并对近年来中药单体、中药相关提取物及中药复方通过该信号通路防治DKD的研究现状作简要综述,以期对中医药临床治疗DKD提供新思路与方式。

[关键词] 糖尿病肾病; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR); 中药; 信号通路; 综述

[中图分类号] R2-0;R33;R587.1;R692;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)22-0223-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231242 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230907.1205.003>

[网络出版日期] 2023-09-07 16:53:19

Traditional Chinese Medicine Targets mTOR Signaling Pathway for Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review

ZHANG Wei¹, ZHOU Rong¹, DONG Kaixuan¹, CHEN Xi¹, YU Xiaoyong^{2*}

(1. First Clinical School, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China;

2. Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 710003, China)

[Abstract] Diabetic kidney disease (DKD), a chronic kidney disease with unique pathological structural and functional alterations in the kidney, is a common complication of diabetes mellitus (DM). The majority of researchers believe that the occurrence of this disease is associated with glucose metabolism disorders, oxidative stress, inflammation, endoplasmic reticulum stress, autophagy, and disorders of lipid metabolism and exosome release. The mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, which can maintain glomerular podocyte homeostasis and participate in autophagy, renal fibrosis, oxidative stress, lipid metabolism disorders, and inflammatory response in DKD, has been discovered to play a key role in DKD. Therefore, it has emerged as a novel target for the treatment of DKD. Studies have demonstrated that traditional Chinese medicine can prevent the renal damage in DKD by regulating the mTOR signaling pathway to delay the disease progression and improve the prognosis and the quality of life of the patients. This article summarizes the structure and role of the mTOR signaling pathway in DKD and briefs the research progress in the prevention and treatment of DKD via this signaling pathway by the active components, extracts, and compound prescriptions of Chinese medicines, aiming to present new ideas and approaches for the clinical treatment of DKD with traditional

[收稿日期] 2023-07-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174366)

[第一作者] 张薇,在读硕士,从事肾脏疾病的基础与临床研究,E-mail:790643035@qq.com

[通信作者] * 于小勇,主任医师,硕士生导师,从事肾脏疾病的基础与临床研究,E-mail:gub70725@126.com

Chinese medicine.

[Keywords] diabetic kidney disease; mammalian target of rapamycin (mTOR); Chinese medicine; signaling pathway; review

糖尿病肾病(DKD)是最常见的糖尿病(DM)并发症之一,是世界范围内慢性肾脏病(CKD)和终末期肾病(ESRD)的主要病因^[1]。DKD患者因机体高糖环境诱导,引发相应代谢紊乱,导致肾组织病理性改变,镜下可见系膜增生、基底膜增厚和Kimmelstiel-Wilson结节,进一步出现肾小球硬化、肾小管间质纤维化等^[2]。因此,DKD病程包括肾小球高滤过、不同程度的蛋白尿、进行性肾小球滤过率下降及ESRD。目前,DKD的治疗原则以调整生活方式、控制血糖、减少尿蛋白、控制血压等为主^[3]。虽然现有的治疗方式能减轻DKD患者临床症状、缓解病情,但仍存在着慢性肾衰竭(CRF)和心血管事件(CVE)发生的风险。因此,需要迫切地了解DKD相关分子机制,寻找新治疗策略,以帮助减缓疾病进展与降低相关风险。

中医药对肾脏疾病的治疗具有独特优势。越来越多的研究表明,中草药和复方制剂含有的多种成分及靶点,通过参与DKD的糖/脂代谢调节、抗氧化、抗炎症、抗纤维化和保护足细胞的相关通路来实现疾病的防治效果^[4-6]。现代研究发现,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)作为一种细胞生长、代谢、增殖和生存的调节因子,处于与肾病相关通路网络中的中心位置。mTOR通路能够维持肾小球足细胞稳态,参与肾组织病理改变过程^[7-8]。最新研究发现,mTOR通路在DKD疾病进展中起到重要介导作用,如自噬、纤维化、氧化应激、炎症反应等^[9-11]。因此,文章综述了mTOR信号通路的结构及在DKD中的作用机制,通过探讨中药及其单体、中药复方基于mTOR通路在DKD中的作用靶点,以期为DKD治疗提供新方向及新策略。

1 mTOR结构与通路激活

1994年在大鼠细胞中发现的mTOR是细胞生存生长、增殖代谢、衰老凋亡和自噬的主要调控因子,属于磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)相关蛋白激酶家族^[12]。mTOR由mTOR复合物1(mTORC1)和mTORC2两种多聚体复合物组成。mTORC1磷酸化下游真核翻译起始因子4E结合蛋白(4E-BP1)和p70核糖体蛋白S6激酶(p70S6K)^[13]。mTORC2作用于下游底物聚集蛋白聚糖(AGC)蛋白激酶家族^[14]。

1.1 mTOR介导的上游信号通路 PI3K/蛋白激酶B(Akt)/mTOR通路。PI3K转化出磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)。PIP3激活3-磷酸肌醇依赖激酶1(PDK1)和mTORC2磷酸化Akt^[15]。Akt使TSC2失活,促进脑Ras同源蛋白(Rheb)蛋白酶激活mTORC1,Akt还通过磷酸化脯氨酸富集蛋白40(PRAS40)活化mTORC1^[16-17]。

结节性硬化复合物蛋白(TSC)/mTOR通路。TSC是由TSC1、TSC2和TBC1结构域家族成员7(TBC1D7)组成的异源三聚体,是蛋白酶Rheb的激活蛋白,直接与mTORC1结合并使其激活^[18]。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/mTOR通路。AMPK可以磷酸化并激活TSC2,抑制mTORC1的活性。AMPK也可通过能量直接磷酸化mTORC1特异性的Raptor结构蛋白,通过变构抑制导致mTORC1活性下降^[19]。

1.2 mTOR介导的下游信号因子 mTORC1通过激活下游的4E-BP1和p70S6K亚型核糖体蛋白S6激酶1(S6K1)促进蛋白质合成^[20]。4E-BP1释放真核翻译起始因子4E(eIF4E),促进蛋白质合成、细胞增殖等^[14]。S6K1磷酸化40S核糖体蛋白S6(40SRPS6)可以增强mRNA亚群翻译,参与蛋白质合成,细胞生长及代谢等^[21]。

2 mTOR参与DKD疾病过程

当肾小管细胞和间质成纤维细胞中mTOR信号异常激活时,会导致肾小球肥大、间质纤维化出现。最近研究表明,当微小核糖核酸-424(miR-424)上调时,可通过Akt通路在DKD大鼠中抑制Rictor水平,通过mTORC2/Akt通路缓解DKD大鼠模型症状缓解^[22]。

2.1 mTOR参与DKD自噬 自噬是一种维持细胞稳态的自我降解过程,被丝氨酸苏氨酸激酶(JNK-1)等信号调控,通过磷酸化B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)控制自噬相关蛋白Beclin-1(Atg6)/磷酸肌醇3-激酶(Vps34)形成吞噬体。微管相关蛋白1轻链3(LC3)插入吞噬体膜形成自噬体。自噬体与溶酶体融合,通过溶酶体蛋白酶水解降解吞噬分子^[23]。自噬贯穿DKD整个病程,起着维持足细胞溶酶体稳态的关键作用,通过上调溶酶体功能促进晚期糖基化终末产物(AGEs)降解,维持细胞代谢平衡稳态^[24]。

mTOR通过阻断自噬激活相关基因抑制自噬, mTORC1负性调节自噬,抑制自噬UNC-51样激酶(ULK)1/2、Atg13等活性,促进自噬起始和自噬小体成核,影响ULK复合物形成^[25-27]。mTORC1还可以磷酸化并阻止转录因子EB(TFEB)的核定位,TFEB是溶酶体和自噬基因表达的主要调节因子^[28]。

葡萄糖是启动mTOR通路的重要物质,高糖通过抑制AMPK及激活PI3K/Akt信号,介导mTORC1激活,促使S6K1/2和4E-BP1磷酸化,抑制肾小球和小管细胞自噬^[29]。在对DKD大鼠使用新型生物活性肽(Elabela)后发现,通过激活PI3K/Akt/mTOR途径抑制ULK1磷酸化,抑制足细胞自噬^[30]。芒果苷可以恢复DKD大鼠肾素表达,可能与激活AMPK/mTOR/ULK1通路,增加DKD大鼠足细胞自噬小体的数量有关^[31]。mTOR信号通路介导DKD自噬详见增强出版附加材料。

2.2 mTOR参与DKD肾间质纤维化 肾间质纤维化(RIF)是导致DKD的主要病理因素,DKD中细胞生长因子、肾小管上皮-间质转化(EMT)、氧化应激、炎症反应等促使细胞外基质蛋白(ECM)表达增加,引起肾小球硬化和RIF^[32]。雷帕霉素(SRL)作为一种公认的mTOR抑制剂,能减轻肾纤维化以及肾间质炎症^[14]。mTOR在DKD的RIF中也起到关键作用。LU等^[33]发现过量活性氧(ROS)引起转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)表达增加,导致EMT发生,这是通过TGF- β_1 /PI3K/Akt/mTOR通路激活引起的。mTOR信号通路介导DKD肾纤维化详见增强出版附加材料。

2.3 mTOR参与DKD其他病理反应 mTOR还参与DKD的氧化应激、炎症反应及脂质代谢等。LU等^[33]在对高糖刺激下的肾小管细胞用ROS抑制剂处理后,发现TGF- β_1 、Akt和mTOR的变化均得到改善。Toll样受体4(TLR4)和白细胞介素-17(IL-17)是免疫炎症反应的关键因子,YU等^[34]在STZ模型中发现SRL通过减少TLR4通路和Th1通路抑制DKD进展。ZHAO等^[35]研究发现益肾化湿颗粒调节肝细胞内线粒体吞噬,抑制PI3K/Akt/mTOR/信号通路,降低总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平,改善DKD大鼠的脂质代谢紊乱。

3 中药通过调控mTOR相关信号通路干预DKD

中医学称DM为消渴,明代医家戴元礼曰:“三消久久不治,气极虚”,指出消渴日久,阴损及阳,伤及先后天之本,致使脾肾两虚。DM日久损及肾脏,

发展成DKD。DKD被认为属古代病名“消瘴”范畴,中医多称其为“下消、肾消、肾渴”等^[36],病位多在脾肾两脏,病机以本虚标实为主,本虚脾气虚弱、肾元不足,标实多见痰饮、湿热、浊毒、瘀血,治疗多见健脾益肾、清热化湿、消浊化瘀之法^[37]。

现代研究表明,mTOR信号通路与DKD自噬、氧化应激、炎症反应等有关。《不居集》曰“一身气血,不能相离,气中有血,血中有气,气血相依,循环不已”,智猛等^[38]认为mTOR通路调控自噬与中医理论中调理气血密切相关。mTOR通路异常激活,导致脏腑功能紊乱,机体阴阳失调,加重DKD进展。近些年,众多体外细胞研究与大鼠模型体内研究发现,中药单体及其有效成分,或中药复方通过调控mTOR相关信号通路,多靶点作用于肾脏,有效改善DKD肾损伤,缓解疾病进展。

3.1 中药单体及中药提取物

3.1.1 黄酮类化合物 黄芩苷是从黄芩中提取的一种黄酮类化合物,具有抗炎、抑制免疫反应等功效。OU等^[39]发现黄芩苷通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路的活性,引起肾病蛋白(Nephrin)、足突蛋白(Podocin)、结蛋白(Desmin)表达上调,减缓DKD足细胞损伤。芒果苷从知母中提取而得,具有抗氧化、调节免疫等功效。WANG等^[31]发现芒果苷能显著提高动物自噬启动蛋白1(ULK1)与AMPK磷酸化水平,降低mTOR磷酸化,通过调节AMPK/mTOR/ULK1通路,增强足细胞自噬。异红草苷能从胡芦巴中提取而出,有抗炎、抗氧化的特性。芦丁能从苦参、黄芪等中提取而得,可以改善DKD大鼠的氧化应激^[40]。DONG等^[41]发现芦丁通过调节PI3K/Akt/mTOR途径抑制组蛋白脱乙酰基酶1(HDAC1),阻断EMT并恢复DKD自噬。高良姜素是高良姜根中的提取物,可以通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路,抑制氧化应激,减少DKD细胞凋亡^[42]。银杏素能从银杏叶中提取,有抗炎症、氧化应激等功效。WEI等^[43]研究发现,银杏素通过AMPK/mTOR途径激活自噬,抑制系膜细胞增生、氧化应激和ECM积累。山柰酚从山柰根中提取而得,具抗氧化、抗炎等作用。山柰酚通过上调LC3 II、Beclin-1等,下调人自噬受体蛋白(p62/SQSTM1),激活细胞自噬。同时下调胱天蛋白酶(Caspase)-3和人线粒体凋亡蛋白Bax,上调Bcl-2,抑制肾细胞凋亡,这是通过山柰酚调控AMPK/mTOR信号通路实现^[44]。

3.1.2 苷类化合物 酸枣苷A是从酸枣仁中分离得到的一种具有抗氧化、抗炎症作用的三萜皂苷类

化合物。酸枣苷A通过调节钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶2(CaMKK2)/AMPK/mTOR,增强DKD线粒体自噬,下调线粒体凋亡蛋白Bax、细胞色素C(Cyt C)、凋亡酶激活因子(Apaf-1)和Caspase-9的表达^[45]。梓醇是从地黄中提取出的,CHEN等^[46]发现梓醇能减轻DKD鼠足细胞足突融合,Nephrin和突触足蛋白(Synaptopodin)表达下调改善,mTOR活性抑制,足细胞自噬明显改善。薯蓣皂苷来自薯蓣、山药薯蓣等中,具有抗氧化、抗炎等作用。薯蓣皂苷能抑制DKD大鼠体内mTOR表达,增强AMPK表达,增强自噬^[47]。知母皂苷元是从知母中分离而得的化合物,张少泉等^[48]发现其通过抑制AMPK/mTOR/ULK1途径,增强DKD足细胞自噬与抑制系膜基质的合成。桔梗皂苷D是从桔梗根茎中提取出的,具有抗炎、调节免疫等药理作用。研究发现,桔梗皂苷D通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,下调炎症因子水平,抑制氧化应激,调节脂质代谢,改善DKD肾组织损伤^[49]。

3.1.3 酚类化合物 岩白菜素是从虎耳草科植物岩白菜中提取出的多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗糖尿病等作用。QIAO等^[50]研究证实其通过mTOR/ β -转导重复相容蛋白(β -TrcP)/核因子E₂相关因子2(Nrf2)通路下调氧化应激,抑制ECM产生。雷公藤甲素是从雷公藤中提取出的,具有免疫抑制、抗炎等作用。研究发现,雷公藤甲素可以显著抑制DKD大鼠系膜细胞增殖,可能与其抑制PDK1/Akt/mTOR通路有关^[51]。

3.1.4 三萜类 齐墩果酸从龙胆草、女贞子中提取出,具有抗高血糖、降脂的作用。研究证明,齐墩果酸通过抑制miRNA-142-5p的表达,上调高糖诱导的大鼠肾上皮细胞(NRK-52E)中抑癌基因(PTEN)的表达水平,抑制了PI3K/Akt/mTOR通路,促进自噬,减轻DM肾脏纤维化^[52]。雷公藤红素是从雷公藤中提取出的单体化合物,可以抑制免疫炎症反应及肾纤维化。NIE等^[53]发现雷公藤红素可以抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,下调核转录因子- κ B(NF- κ B)表达,维持DKD足细胞稳态。人参皂苷Rg₁能从人参、西洋参等中药中提取出来,具有抗氧化、抑制细胞凋亡等药理特性。WANG等^[54]发现人参皂苷Rg₁通过靶向mTOR/NF- κ B/NLRP3途径,保护DKD足细胞免受脂质诱导损伤。

3.1.5 中药及其他类提取物 大黄素提取自虎杖,是一种蒽醌类有机物,具有免疫抑制、抗炎等功效。它通过调控AMPK/mTOR信号通路增加AMPK蛋

白的表达,降低mTOR蛋白的表达,增强足细胞自噬,减轻足突融合,上调Nephrin蛋白表达,抑制上皮细胞凋亡^[55]。灵芝多糖是灵芝的有效成分之一,能够调节免疫、抗炎等。HU等^[56]研究证实灵芝多糖能够DKD大鼠降低尿蛋白及血肌酐水平,这与其抑制PI3K/Akt/mTOR通路,激活细胞自噬,抑制炎症反应有关。雷公藤多苷是从卫矛科植物雷公藤根部提取的脂溶性混合物,具有抗炎、免疫抑制和抗肿瘤等作用。研究报道,雷公藤多苷能够阻止DKD细胞出现EMT,这可能与通过mTOR/扭曲相关蛋白1(Twist1)通路,下调mTOR磷酸化有关^[57]。雷公藤多苷还能通过调节PI3K/Akt/mTOR途径增强DKD细胞自噬^[58]。黄连素是从中药黄连中提取出的季铵碱,具有抗炎、抗氧化、抗高血糖、降血脂等药理作用。LI等^[59]研究发现,黄连素通过抑制mTOR/P70S6K/4E-BP1信号通路,激活足细胞自噬,减轻足细胞凋亡。黄连素还可通过AMPK/mTOR途径激活自噬,改善DKD肾组织损伤^[60]。蛇床子素从中药蛇床子中提取的香豆素类有机物,可以降低血压、抗炎、调节免疫等。蛇床子素通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路,上调沉默调节蛋白1(SIRT1)水平,降低DKD肾纤维化^[61]。

综上所述,中药单体及提取物本身具有抗氧化、抗炎、抗高血糖、减轻肾纤维化等药理作用。众多现代研究进一步表明,这些中药及提取物能够通过mTOR信号通路上调Nephrin、Podocin、ULK1等水平,下调Bcl-2相关X蛋白(Bax)、Cyt C等水平,调节自噬、肾纤维化、氧化应激等,抑制细胞凋亡,延缓DKD进展(详见增强出版附加材料)。

3.2 中成药及中药复方 益肾化湿颗粒由人参、茯苓、黄芪等中药组成,具有健脾益肾、化湿利水的功效。研究发现,益肾化湿颗粒可以调节DKD大鼠的调节肠-肝轴,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,降低总胆固醇、甘油三酯等水平,改善DKD脂质代谢紊乱^[35]。

益气活血方由黄芪、党参、川芎等中药组成,具有益气活血,补益脾肾等功效。研究发现,益气活血方调节p-Akt、mTOR、S6K1、LC3等的表达水平,通过mTOR/S6K1/LC3通路调控足细胞自噬,降解晚期AGEs,纠正脂代谢紊乱^[62]。

石斛合剂由石斛、黄芪、五味子等组成,可以缓解胰岛素抵抗,具有滋阴益气,活血化瘀等功效。CHEN等^[63]发现石斛合剂抑制DKD大鼠肾组织中PI3K、Akt和mTOR的磷酸化,增加LC3、Beclin-1蛋

白和 mRNA 表达水平,通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,激活自噬,保护肾组织。

解毒通络保肾方由七叶参、丹参、黄芪等药物组成,具有解毒、通络、益肾的功效。研究表明,解毒通络保肾方可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,增强 DKD 大鼠足细胞自噬,减少蛋白尿^[64]。

黄葵胶囊是以中药黄蜀葵花为主要成分的一种中成药制剂,能够减少 DKD 蛋白尿及抑制 RIF,具有清热利湿、消肿解毒的功效。WU 等^[65]研究表明,黄葵胶囊通过抑制 Akt/mTOR/p70S6K 通路活性,减轻 DKD 大鼠肾小球肥大、肾小球基底膜(GBM)增厚,减轻 RIF。

益气解毒化瘀汤由黄芪、白术、黄连等中药组成,具有健脾益肾、解毒化瘀的功效。研究发现,益气解毒化瘀汤可能通过调控 PI3K/Akt/mTOR 和 AMPK/mTOR 通路促进足细胞自噬,减少 DKD 肾组织受损^[66]。

黄芪三七方由黄芪、三七、当归等中药组成,能显著缓解 CKD 肾纤维化,具有利尿托毒,健脾益肾等功效。有研究表明,黄芪加三七方通过增强 mTOR/PTEN 蛋白激酶(PINK1)/帕金蛋白(Parkin)信号通路,提高 DKD 足细胞自噬水平^[67]。

糖肾宁由黄芪、生地黄、金樱子、川芎组成,主要功效是益气养阴、化瘀散结。XU 等^[68]研究报道,糖肾宁可以逆转 DKD 足细胞自噬低活性,减轻足细胞损伤,主要通过抑制 mTOR/P70S6K 通路达成。

芪地糖肾颗粒由黄芪、生地黄、水蛭等中药组成,具有益气滋阴、补肾填精的功效。WANG 等^[69]研究发现,芪地糖肾颗粒通过上调 AMPK 磷酸化,下调 mTORC1 水平,调控 AMPK/mTOR 信号通路,激活 DKD 足细胞自噬,抑制 RIF。

黄芪散由黄芪、桑白皮、葛根组成,具有健脾益肾、养阴活血的功效。黄芪散可上调 DKD 大鼠 Nephrlin、Podocin 水平,这通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路增强自噬来实现^[70]。

中药复方和中成药是在中医理论指导下形成的治疗 DKD 的有效临床方剂,具有益肾、健脾、活血、化湿、解毒等功效。当代研究证明这些复方及中成药也可以通过 mTOR 信号通路上调 Atg、Nephrlin、Podocin、Beclin-1 等水平,调节自噬、肾纤维化、氧化应激、炎症反应及脂代谢紊乱等病理反应,延缓 DKD 肾病进展(见增强出版附加材料)。

4 小结与展望

mTOR 信号通路在 DKD 的疾病进展中起到关

键介导作用,包括在足细胞自噬、RIF、氧化应激、炎症反应、脂质代谢等进程中。诸多国内外研究表明,调节 mTOR 信号通路是治疗 DKD 的关键分子机制与新型治疗靶点。其中,由于中药具有多靶点、副作用小、临床疗效好等诸多优势,其调控 mTOR 信号通路防治 DKD 是如今研究热点,并且现有实验数据证实中药能显著减轻 DKD 肾组织损伤,延缓疾病进展。上述实验研究中涉及的中药及提取物、中药复方、中成药通过调控 mTOR 信号通路,发挥多靶点作用来防治 DKD。其中,多以益肾健脾、活血化瘀、清热解毒、利湿化浊为主要功效,这与 DKD 本虚脾弱肾衰,标实痰饮浊毒、湿热瘀血的病机相对应,为利用 mTOR 途径治疗 DKD 提供的新方向。

运用中医药调控 mTOR 通路防治 DKD 仍存在局限性:①对于中医药研究不够深入,尤其是中药复方,并未对其分析作用的具体成分,因此需要现代药物分析学、分子生物学和代谢组学等新型生物科技来深入研究中药复方具体活性成分。②mTOR 信号作为一把“双刃剑”,过度激活会导致 DKD 疾病进展,抑制太过也会产生危害,如何调控 mTOR 相关信号通路平衡,有利于新型治疗药物研发。③众多研究表明,Akt/mTOR 与 AMPK/mTOR 是中药调控 mTOR 相关信号通路防治 DKD 的两条重要信号途径,但这两条途径之间及与其他通路之间交叉作用的机制尚未阐述明确,所以未来需深入明确 mTOR 通路相互作用机制,以期中药治疗 DKD 提供更全面的依据。④现有的实验数据多为基础研究数据,这些研究以动物模型与细胞模型为主,缺乏临床循证试验证据,需要对应的临床随机对照试验来进一步证实其作用靶点的有效性。

综上所述,文章系统阐述了 mTOR 信号通路的激活与传导,探索了 mTOR 信号通路在 DKD 中的信号传导及相关机制,并总结了中药单体与复方基于 mTOR 信号通路在 DKD 中的作用靶点。众多基础研究表明,中药靶向调控 mTOR 信号通路可成为治疗 DKD 的新型方式,这需要更多现代科研技术参与其中,研制出适应临床治疗的新型药物,为中药治疗 DKD 提供更好的治疗方式。

[参考文献]

- [1] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12 (12): 2032-2045.

- [2] THOMAS M C, BROWNLEE M, SUSZTAK K, et al. Diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1:15018.
- [3] 魏晓, 欧三桃. 综合防治, 延缓进展——2014年版《中国糖尿病肾病防治专家共识》解读[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(1):1-3.
- [4] 梁静妍, 吴东阳, 孙一铭, 等. 中医药防治糖尿病肾脏病肾小管损伤的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(24):261-273.
- [5] LIU X J, HU X K, YANG H, et al. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic nephropathy and the involved mechanisms [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7):1739-1779.
- [6] LU Z, ZHONG Y, LIU W, et al. The efficacy and mechanism of Chinese herbal medicine on diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019:2697672.
- [7] HUBER T B, WALZ G, KUEHN E W. mTOR and rapamycin in the kidney: Signaling and therapeutic implications beyond immunosuppression [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(5):502-511.
- [8] LI D, LU Z, XU Z, et al. Spironolactone promotes autophagy via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signalling pathway and reduce adhesive capacity damage in podocytes under mechanical stress [J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(4):e00355.
- [9] DAI H, LIU Q, LIU B. Research progress on mechanism of podocyte depletion in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:2615286.
- [10] YUAN T, RAFIZADEH S, GORREPATI K D, et al. Reciprocal regulation of mTOR complexes in pancreatic islets from humans with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(4):668-678.
- [11] LU Q, ZHOU Y, HAO M, et al. The mTOR promotes oxidative stress-induced apoptosis of mesangial cells in diabetic nephropathy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 473:31-43.
- [12] LIU G Y, SABATINI D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4):183-203.
- [13] FANTUS D, ROGERS N M, GRAHAMMER F, et al. Roles of mTOR complexes in the kidney: Implications for renal disease and transplantation [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(10):587-609.
- [14] GUI Y, DAI C. mTOR signaling in kidney diseases [J]. *Kidney360*, 2020, 1(11):1319-1327.
- [15] ERSAHIN T, TUNCBAG N, CETIN-ATALAY R. The PI3K/Akt/mTOR interactive pathway [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(7):1946-1954.
- [16] INOKI K, LI Y, ZHU T, et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling [J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(9):648-657.
- [17] LIEBERTHAL W, LEVINE J S. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(12):2493-2502.
- [18] INOKI K, LI Y, XU T, et al. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(15):1829-1834.
- [19] GWINN D M, SHACKELFORD D B, EGAN D F, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(2):214-226.
- [20] HAY N, SONENBERG N. Upstream and downstream of mTOR [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(16):1926-1945.
- [21] MAGNUSON B, EKIM B, FINGAR D C. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks [J]. *Biochem J*, 2012, 441(1):1-21.
- [22] GANLEY I G, LAM DU H, WANG J, et al. ULK1, ATG13, FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(18):12297-12305.
- [23] GLICK D, BARTH S, MACLEOD K F. Autophagy: Cellular and molecular mechanisms [J]. *J Pathol*, 2010, 221(1):3-12.
- [24] TAKAHASHI A, TAKABATAKE Y, KIMURA T, et al. Autophagy inhibits the accumulation of advanced glycation end products by promoting lysosomal biogenesis and function in the kidney proximal tubules [J]. *Diabetes*, 2017, 66(5):1359-1372.
- [25] WANG G, YAN Y, XU N, et al. Upregulation of microRNA-424 relieved diabetic nephropathy by targeting Rictor through mTOR complex2/protein kinase B signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7):11646-11653.
- [26] HOSOKAWA N, HARA T, KAIZUKA T, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(7):1981-1991.
- [27] JUNG C H, JUN C B, RO S H, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(7):1992-2003.
- [28] SETTEMBRE C, FRALDI A, MEDINA D L, et al. Signals from the lysosome: A control centre for cellular

- clearance and energy metabolism [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(5):283-296.
- [29] LIEBERTHAL W, LEVINE J S. Mammalian target of rapamycin and the kidney II pathophysiology and therapeutic implications [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(2):F180-F191.
- [30] ZHANG Y, WANG Y, LUO M, et al. Elabela protects against podocyte injury in mice with streptozocin-induced diabetes by associating with the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Peptides*, 2019, 114: 29-37.
- [31] WANG X, GAO L, LIN H, et al. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression and protects podocyte function via autophagy in diabetic rat glomeruli[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824: 170-178.
- [32] 敖雅慧, 曹文富. 糖尿病肾病肾纤维化发病机制及治疗研究进展[J]. *实用中医药杂志*, 2022, 38(2): 326-331.
- [33] LU Q, WANG W W, ZHANG M Z, et al. ROS induces epithelial-mesenchymal transition via the TGF- β /PI3K/Akt/mTOR pathway in diabetic nephropathy [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1):835-846.
- [34] YU R, BO H, VILLANI V, et al. The inhibitory effect of rapamycin on Toll like receptor 4 and interleukin 17 in the early stage of rat diabetic nephropathy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(1):55-69.
- [35] ZHAO T, XIANG Q, LIE B, et al. Yishen Huashi granule modulated lipid metabolism in diabetic nephropathy via PI3K/Akt/mTOR signaling pathways [J]. *Heliyon*, 2023, 9(3):e14171.
- [36] 张蕾, 刘旭生. 糖尿病肾病中医病名源流探索性研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(1):52-54.
- [37] 北京中医药大学东直门医院. 消渴病肾病(糖尿病肾病)中医诊疗方案(2017年版)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2017, 24(8):66-68.
- [38] 智猛, 那俊夫, 曹奇, 等. 基于中医气血理论探究 AMPK/mTOR 信号通路自噬的关系[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(3):80-84.
- [39] OU Y, ZHANG W, CHEN S, et al. Baicalin improves podocyte injury in rats with diabetic nephropathy by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1):1286-1298.
- [40] KAMALAKKANNAN N, STANELY MAINZEN PRINCE P. The influence of rutin on the extracellular matrix in streptozotocin-induced diabetic rat kidney [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58(8):1091-1098.
- [41] DONG R, ZHANG X, LIU Y, et al. Rutin alleviates EndMT by restoring autophagy through inhibiting HDAC1 via PI3K/Akt/mTOR pathway in diabetic kidney disease[J]. *Phytomedicine*, 2023, 112:154700.
- [42] LIAO J, LIU B, CHEN K, et al. Galangin attenuates oxidative stress-mediated apoptosis in high glucose-induced renal tubular epithelial cells through modulating renin-angiotensin system and PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2021, 10(3):551-560.
- [43] WEI L, JIAN P, ERJIONG H, et al. Ginkgetin alleviates high glucose-evoked mesangial cell oxidative stress injury, inflammation, and extracellular matrix (ECM) deposition in an AMPK/mTOR-mediated autophagy axis [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 98(4):620-630.
- [44] SHENG H, ZHANG D, ZHANG J, et al. Kaempferol attenuated diabetic nephropathy by reducing apoptosis and promoting autophagy through AMPK/mTOR pathways [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 986825.
- [45] ZHONG Y, LUO R, LIU Q, et al. Jujuboside A ameliorates high fat diet and streptozotocin induced diabetic nephropathy via suppressing oxidative stress, apoptosis, and enhancing autophagy [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 159:112697.
- [46] CHEN Y, LIU Q, SHAN Z, et al. Catalpol ameliorates podocyte injury by stabilizing cytoskeleton and enhancing autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1477.
- [47] ZHONG Y, LIU J, SUN D, et al. Dioscin relieves diabetic nephropathy via suppressing oxidative stress and apoptosis, and improving mitochondrial quality and quantity control [J]. *Food Funct*, 2022, 13(6): 3660-3673.
- [48] 张少泉, 李鑫辉, 倪向荣. 知母皂苷元通过 AMPK-mTOR-ULK1 途径抑制肾小球系膜基质合成和激活自噬治疗糖尿病肾病的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(11):1180-1186.
- [49] 吴浩, 符丽珍, 赵勇, 等. 桔梗皂苷 D 通过介导 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节氧化应激改善糖尿病肾病模型大鼠肾损伤[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(3):170-176.
- [50] QIAO S, LIU R, LV C, et al. Bergenin impedes the generation of extracellular matrix in glomerular mesangial cells and ameliorates diabetic nephropathy in mice by inhibiting oxidative stress via the mTOR/ β -TrCP/Nrf2 pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145:118-135.
- [51] HAN F, XUE M, CHANG Y, et al. Triptolide suppresses glomerular mesangial cell proliferation in

- diabetic nephropathy is associated with inhibition of PDK1/Akt/mTOR pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(10):1266-1275.
- [52] CHEN J, CUI Y, ZHANG N, et al. Oleanolic acid attenuated diabetic mesangial cell injury by activation of autophagy via miRNA-142-5p/PTEN signaling[J]. *Cytotechnology*, 2019, 71(5):925-933.
- [53] NIE Y, FU C, ZHANG H, et al. Celastrol slows the progression of early diabetic nephropathy in rats via the PI3K/Akt pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):321.
- [54] WANG T, GAO Y, YUE R, et al. Ginsenoside Rg₁ alleviates podocyte injury induced by hyperlipidemia via targeting the mTOR/NF- κ B/NLRP3 axis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2735714.
- [55] LIU H, WANG Q, SHI G, et al. Emodin ameliorates renal damage and podocyte injury in a rat model of diabetic nephropathy via regulating AMPK/mTOR-mediated autophagy signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1253-1266.
- [56] HU Y, WANG S X, WU F Y, et al. Effects and mechanism of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in the treatment of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 4314415.
- [57] TAO M, ZHENG D, LIANG X, et al. Tripterygium glycoside suppresses epithelial-to-mesenchymal transition of diabetic kidney disease podocytes by targeting autophagy through the mTOR/Twist1 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2):592.
- [58] 段凤阳, 宋纯东, 宋丹, 等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾组织 NFAT2/COX-2 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(5): 16-23.
- [59] LI C, GUAN X M, WANG R Y, et al. Berberine mitigates high glucose-induced podocyte apoptosis by modulating autophagy via the mTOR/P70S6K/4EBP1 pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117277.
- [60] 崔晓. 小檗碱通过 AMPK/mTOR 通路调节自噬溶酶体功能改善糖尿病肾病的机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [61] 王晓伟, 余小柱, 郭二霞, 等. 蛇床子素通过 PI3K/Akt/mTOR 通路对糖尿病肾病大鼠纤维化及 HSP90、SIRT1 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(6): 1446-1450.
- [62] CHEN L, DAI L, LIU Y, et al. Yiqi Huoxue recipe regulates autophagy through degradation of advanced glycation end products via mTOR/S6K1/LC3 pathway in diabetic nephropathy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9942678.
- [63] CHEN Y, ZHENG Y F, LIN X H, et al. Dendrobium mixture attenuates renal damage in rats with diabetic nephropathy by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2):590.
- [64] JIN D, LIU F, YU M, et al. Jiedu Tongluo Baoshen formula enhances podocyte autophagy and reduces proteinuria in diabetic kidney disease by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115246.
- [65] WU W, HU W, HAN W B, et al. Inhibition of Akt/mTOR/p70S6K signaling activity with Huangkui capsule alleviates the early glomerular pathological changes in diabetic nephropathy [J]. *Front Pharmacol*, 2018, doi:10.3389/fphar.2018.00443.
- [66] XUAN C, XI YM, ZHANG Y D, et al. Yiqi Jiedu Huayu decoction alleviates renal injury in rats with diabetic nephropathy by promoting autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.624404.
- [67] WEN D, TAN R Z, ZHAO C Y, et al. *Astragalus mongholicus* Bunge and *Panax notoginseng* (Burkill) F. H. Chen formula for renal injury in diabetic nephropathy-*in vivo* and *in vitro* evidence for autophagy regulation[J]. *Front Pharmacol*, 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.00732.
- [68] XU J, SHAN X, CHEN C, et al. Tangshenning attenuates high glucose-induced podocyte injury via restoring autophagy activity through inhibiting mTORC1 activation [J]. *J Diabetes Res*, 2022, doi: 10.1155/2022/1610416.
- [69] WANG X, ZHAO L, AJAY A K, et al. QiDiTangShen Granules activate renal nutrient-sensing associated autophagy in db/db mice [J]. *Front Physiol*, 2019, doi:10.3389/fphys.2019.01224.
- [70] 列倍锋, 程芳, 段婷婷, 等. 黄芪散微丸对糖尿病肾病大鼠肾脏 PI3K/Akt/mTOR 通路及自噬的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(7): 11-17.

[责任编辑 孙丛丛]