

• 综述 •

PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展

万金艳¹, 龙宇¹, 张羽璐¹, 刘松雨¹, 石爱¹, 于双¹, 李丹¹, 李楠^{1*}, 杨启悦^{2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075

摘要: 糖尿病肾病是一类由糖尿病引起的慢性肾脏疾病, 临床上主要以持续白蛋白尿和(或)肾小球滤过率进行性下降为特征, 是糖尿病患者致残和致死的重要原因之一。磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt) 信号通路是人体内参与细胞的增殖、分化、凋亡等生理活动的经典信号通路, 目前, 学者们对糖尿病肾病的发生发展以及药物治疗糖尿病肾病的机制进行了广泛的研究, 发现 PI3K/Akt 信号通路在其中占重要地位。阐述了 PI3K/Akt 信号通路关键靶标与糖尿病肾病的关系, 以便明确 PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中发挥的作用机制; 对靶向 PI3K/Akt 信号通路治疗糖尿病肾病的中药进行系统性总结, 以期对糖尿病肾病的治疗以及进一步的药物开发提供参考。

关键词: PI3K/Akt 信号通路; 糖尿病肾病; 中药; 蛋白尿; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)12-3705-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.12.029

Role of PI3K/Akt signaling pathway in diabetic nephropathy and research progress on intervention of traditional Chinese medicine

WAN Jin-yan¹, LONG Yu¹, ZHANG Yu-lu¹, LIU Song-yu¹, SHI Ai¹, YU Shuang¹, LI Dan¹, LI Nan¹, YANG Qi-yue²

1. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract: Diabetic nephropathy is a type of chronic kidney disease which caused by diabetes. It is clinically characterized by persistent albuminuria or (and) progressive decline in glomerular filtration rate and one of the important causes of disability and death in diabetic patients. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB/Akt) signaling pathway is a classic signaling pathway that participates in cell proliferation, differentiation, apoptosis and other physiological activities in the human body. Nowadays, scholars have carried out extensive research on the mechanism of diabetic nephropathy development and drug therapy, and found that PI3K/Akt signaling pathway occupies an important position among them. The relationship between key targets of the PI3K/Akt signaling pathway and diabetic nephropathy was briefly elaborated in this paper, so as to clarify the mechanism of action of the PI3K/Akt signaling pathway in diabetic nephropathy. Traditional Chinese medicine that targets PI3K/Akt signaling pathway to treat diabetic nephropathy was also systematically summarized to provide references for the treatment of diabetic nephropathy and further drug development.

Key words: PI3K/Akt signaling pathway; diabetic nephropathy; traditional Chinese medicine; proteinuria; mechanism

糖尿病肾病是一类具有极大危害性的糖尿病慢性微血管并发症, 主要是指糖尿病患者肾脏在长期的糖尿病状态下发生的病理结构和功能改变, 临

床上主要表现为蛋白尿、高血压以及进行性肾功能不全。至 2017 年, 在全球范围内, 已经有 1.37 亿人死于糖尿病, 而其中死于糖尿病肾病的患者高达

收稿日期: 2020-10-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81673615); 全国中药特色技术传承人才培养项目(T20194828003); 成都中医药大学校级科研基金资助项目(QNXZ2018018)

作者简介: 万金艳(1997—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。Tel: 18614981529 E-mail: 848900792@qq.com

*通信作者: 李楠(1981—), 女, 博士, 教授, 从事生物药剂学与药理学研究。Tel: 13880703849 E-mail: 55743198@qq.com

杨启悦, 女, 硕士。Tel: 13540220206 E-mail: 634388897@qq.com

60万人^[1]。不可忽视的是,尽管及时发现和治疗糖尿病能够暂时延缓糖尿病肾病的进展,但糖尿病肾病仍然会不可避免地向终末期肾脏疾病发展^[2],威胁着糖尿病患者的生存^[3],因此有效预防控制糖尿病肾病的发展是目前的重点及难点。目前,糖尿病肾病已经发展成为全球终末期肾脏疾病的主要原因,增加了糖尿病患者心血管疾病风险及全因死亡风险,成为了一类具有严重后果的慢性肾脏疾病^[4]。

糖尿病肾病致病机制复杂,目前普遍认为糖脂代谢、炎症、氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡等是其发病机制^[5-7]。而中医则将糖尿病肾病归于“消渴”“水肿”“尿浊”“肾劳”“关格”“癃闭”等范畴,认为其基本病机为本虚标实,治宜益气养阴、健脾补肾、活血化瘀、清热解浊^[8]。目前糖尿病肾病尚缺乏行之有效的治疗手段,临床上主要以控制血糖、血压、血脂和肾脏替代疗法为主,并加以药物辅助治疗,无法从根本上阻止糖尿病肾病的发生发展。血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂是治疗糖尿病肾病的临床一线药物^[9],能够减缓糖尿病肾病的肾功能下降,但其治疗效果有限,缺乏针对性,且容易出现血钾、血肌酐高等不良反应,难以长期应用。在此基础上,中医药作为糖尿病肾病的补充替代疗法得到了广泛的关注。研究表明,中医药的应用能够从多方面、多途径延缓改善糖尿病肾病患者临床蛋白尿症状、改善肾功能损伤与结构变化,缓解糖尿病肾病临床症状,改善患者生存质量,具有兼顾标本、安全有效、一方多效等独特优势^[10]。

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 信号通路是一个经典的抗凋亡、促存活的信号转导途径,目前 PI3K/Akt 信号通路已被证实是糖尿病肾病发病过程中的一条重要信号通路^[11],与系膜基质增生、足细胞损伤等具有密切的联系。近年来,有研究提出益气活血法^[12]、益气化痰法^[13]、化痰通络法^[14]等中医治法对糖尿病肾病的肾功能的保护作用与 PI3K/Akt 信号通路密切相关,提示对通路中关键靶点进行适当的调控能够有效保护肾脏,这为糖尿病肾病提供了新的治疗方向。

目前,靶向 PI3K/Akt 信号通路治疗糖尿病肾病的治疗方案成为热点研究方向,中药及其活性成分在其中发挥的作用同样脱颖而出。在此基础上,基

于 PI3K/Akt 信号通路,对中药及其活性成分治疗糖尿病肾病的研究现状进行系统的归纳总结,能够为糖尿病肾病未来的治疗及药物研发提供一定的理论基础。

1 PI3K/Akt 信号通路与糖尿病肾病病理损伤

研究表明,PI3K/Akt 信号通路异常参与了糖尿病肾病肾脏损伤的病理过程^[15]。蛋白尿是糖尿病肾病的重要临床特征,肾脏病理检查可见肾小球、肾小管及肾间质病变,包括肾小球肥大、肾小管上皮细胞转分化、K-W 结节等^[16],而 PI3K/Akt 信号通路抑制剂 LY294002 的加入能够有效改善系膜增生等多种病理损伤,降低蛋白尿^[17-18],提示 PI3K/Akt 信号通路或许是糖尿病肾病治疗的关键信号通路。近年来,国内外学者发现,通过调节 PI3K/Akt 信号通路活性能够有效缓解糖尿病肾病伴随的肾脏损伤以及蛋白尿现象,阻止糖尿病肾病的进一步发展^[19-20]。李雪松等^[21]发现糖尿病肾病模型动物肾小球上皮细胞空泡病变,肾间质纤维化增生明显并伴有炎症浸润,尿蛋白上升,使用七芪地黄丸治疗糖尿病肾病后发现模型动物尿蛋白和尿糖明显降低,肾间质纤维化和炎症浸润明显改善,肾功能好转。在进一步的机制研究中发现,七芪地黄丸能够提高 PI3K、Akt、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) 磷酸化水平,其肾脏保护作用可能与调节 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路的活性有关。何康婧等^[22]研究发现雷公藤多苷片能够通过激活 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (malian target of rapamycin, mTOR) 显著阻断肾小球基底膜增厚和系膜扩张进程,改善肾脏损伤,保护肾功能。此外,另有多名国内外研究人员表示 PI3K/Akt 信号通路活性与糖尿病肾病的发生发展及治疗密切相关,有着广阔的发展前景^[23-24]。这一系列的研究提示 PI3K/Akt 信号通路或许能够作为糖尿病肾病治疗的新方向,为临床用药提供指导。

2 PI3K/Akt 信号通路中多种信号分子参与糖尿病肾病的发展

PI3K/Akt 信号通路主要参与细胞的增殖、分化、凋亡等生理活动,是人体内重要的信号转导通路。PI3K 是该通路的起始因子,通过将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5-diphosphate, PIP2) 磷酸化生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3) 而达到激活 Akt 的关键作用,而 Akt 则是该通路的中心

环节,以 PIP3 作为反应底物,发生质膜转位和结构改变,继而被 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1) 磷酸化而活化^[25],并进一步调节下游信号分子参与多种生理活动。目前研究显示,PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病的发生与发展中起着重要的推动作用,参与多种生理过程。

2.1 PI3K 和 Akt 与糖尿病肾病的关系

PI3K 和 Akt 是机体内极为关键的胰岛素信号分子,对机体的糖脂代谢有显著的调节作用。研究显示,胰岛素主要通过激活胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate 2, IRS-2)/PI3K/Akt 信号转导通路实现其生理功能^[26]。机体内胰岛素与其受体结合后,胰岛素受体酪氨酸激酶被活化并引起 IRS-2 磷酸化,下游 PI3K 可被磷酸化的 IRS-2 激活从而启动 PI3K/Akt 信号转导通路^[27-28]。研究表明,Akt 被活化后,能够通过调节葡萄糖转运蛋白-4 (glucose transporter-4, GLUT-4)、GSK-3 β 、叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1)、mTOR 等的活性调控机体糖脂代谢、细胞自噬和凋亡、炎症、氧化应激水平,从而参与糖尿病肾病的发生发展以及药物治疗。

2.2 人第 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物 (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 与糖尿病肾病的关系

PTEN 是 PI3K/Akt 通路的关键负调节因子,以 PIP3 作为底物,能够促使 PIP3 去磷酸化而抑制 Akt 的激活^[29-30],干预细胞自噬、凋亡等多项在糖尿病肾病中起重要作用的生理活动。近年来的研究表明,PTEN 参与肾脏的纤维化进展^[31],可能是一种潜在的肾保护基因。邢玲玲等^[32]报道正常人体内 PTEN 处于低表达状态,而在糖尿病肾病初期,PTEN 呈现高表达,随着病情加重,PTEN 再次呈现抑制状态,这提示在糖尿病肾病走向终末期的道路上,尤其是病情由早期过度到中后期时,靶向 PTEN 进行调控,对肾脏功能的保护具有重要的意义。

2.3 GSK-3 β 与糖尿病肾病的关系

GSK-3 β 是糖原合成和细胞葡萄糖摄取等的关键调控激酶,主要参与机体的糖代谢过程。研究表明,GSK-3 β 抑制剂的加入能够明显缓解模型动物肾脏损伤,这可能与刺激糖原合成降低血糖的作用有关^[33]。有研究提出 GSK-3 β 是平衡促炎因子与抗炎因子生成的关键物质^[34],能够激活核因子 κ B

(nuclear factor κ B, NF- κ B) 通路并调控肾脏炎性损伤^[35]。另有研究表明,GSK-3 β 能够通过参与细胞凋亡过程而参与糖尿病肾病进展。Liu 等^[34]和 Culbreth 等^[36]均对此进行了研究,提出或许能够通过抑制 GSK-3 β 的活性有效控制肾脏损伤。总的来说,GSK-3 β 或许能够作为糖尿病肾病的潜在干预靶点,有效改善糖尿病肾病患者的预后。

2.4 FoxO1 与糖尿病肾病的关系

FoxO1 是一类从酵母到人体内都广泛存在的转录因子,广泛表达于肾脏。其中,FoxO1 广泛表达于足细胞、系膜细胞等多种肾实质细胞,在多种肾损伤的发病机制中发挥重要作用^[37]。研究表明,FoxO1 会伴随着 PI3K/Akt 的激活而发生磷酸化失去活性,而 FoxO1 表达水平的降低会导致机体抗氧化酶减少、自噬水平降低、血糖水平升高、脂质代谢紊乱等多种不良后果^[38-40],加速糖尿病肾病的进程。相关研究提出,在糖尿病模型中,FoxO1 磷酸化水平的降低有助于肾功能的改善^[41],而 FoxO1 的高表达则可通过活化 PTEN 诱导激酶而减轻高糖诱导的凋亡,提高自噬水平和细胞活力,有效缓解肾损伤,抑制肾脏肾纤维化进程。

2.5 mTOR 与糖尿病肾病的关系

在 PI3K/Akt 信号通路的相关靶点中,mTOR 在糖尿病肾病中的作用是目前的研究焦点。研究提示 mTOR 能够通过抑制自噬、诱导炎症、产生氧化应激等病理反应从而导致包括糖尿病肾病在内的多种肾脏疾病的发生^[42]。mTOR 是机体内调节自噬的关键靶点,长期的高糖状态下,肾足细胞的自噬活性被抑制,mTOR 会异常活跃,而敲除体内的 mTOR 基因或使用 mTOR 抑制剂雷帕霉素能够在极大程度上缓解高糖诱导的足细胞损伤。Xu 等^[43]的研究佐证了这一观点,提示 mTOR 能够通过抑制自噬促进糖尿病肾病的发生与发展。Lu 等^[44]使用体外系膜细胞以及动物进行研究,发现高糖环境下,机体内会氧化应激水平升高,系膜细胞发生凋亡,而雷帕霉素的加入能够显著减少氧化应激和肾小球系膜细胞凋亡,由此推论 mTOR 在促进氧化应激进而诱导糖尿病肾病的发生与发展中发挥重要作用。同时,You 等^[45]发现 mTOR 是 C 反应蛋白促进糖尿病肾病的中心机制,而 C 反应蛋白是存在于炎症部位及组织损伤部位的一种急性期反应蛋白。以上共同提示 mTOR 是糖尿病肾病治疗的潜在靶点,其激活能够促进糖尿病肾病的发生与发展。

2.6 NF-κB 与糖尿病肾病的关系

NF-κB 是炎症反应的关键调节因子，是治疗炎症性疾病的重要靶点。在高糖环境下，活化的 Akt 能够调节 Iκb 激酶活性，促使 Iκb 激酶与 NF-κB 解离，从而使 NF-κB 从抑制单元释放并进入细胞核，促进相关炎症因子的转录，导致炎症反应的发生^[46]。大量炎症因子长时间的过量表达推动成纤维细胞合成大量细胞外基质，进而推动肾脏纤维化的进展^[47]。赵长英等^[48]在研究中发现，糖尿病肾病模型动物中 p-Akt 和 p-NF-κB p65 表达明显升高，而经过一定的治疗后，动物体内 p-Akt 和 p-NF-κB p65 的表达明

显降低，炎症因子的表达降低，肾组织病理损伤明显改善，提示抑制 Akt/NF-κB 通路能够改善肾损伤。然而，洪金妮等^[49]研究显示 PI3K/Akt 通路的激活会导致 NF-κB 活性的下降，两者研究结果相互矛盾，需要更进一步的研究。

综上，PI3K/Akt 通路的关键靶点在糖尿病肾病中发挥着重要的作用，可以通过多个途径参与糖尿病肾病的发展，对于糖尿病肾病中紊乱的糖脂代谢、过高的炎症和氧化应激水平、过高的细胞凋亡水平以及被抑制的细胞自噬等不同程度的改善作用，能够有效保护肾脏功能（图 1）。

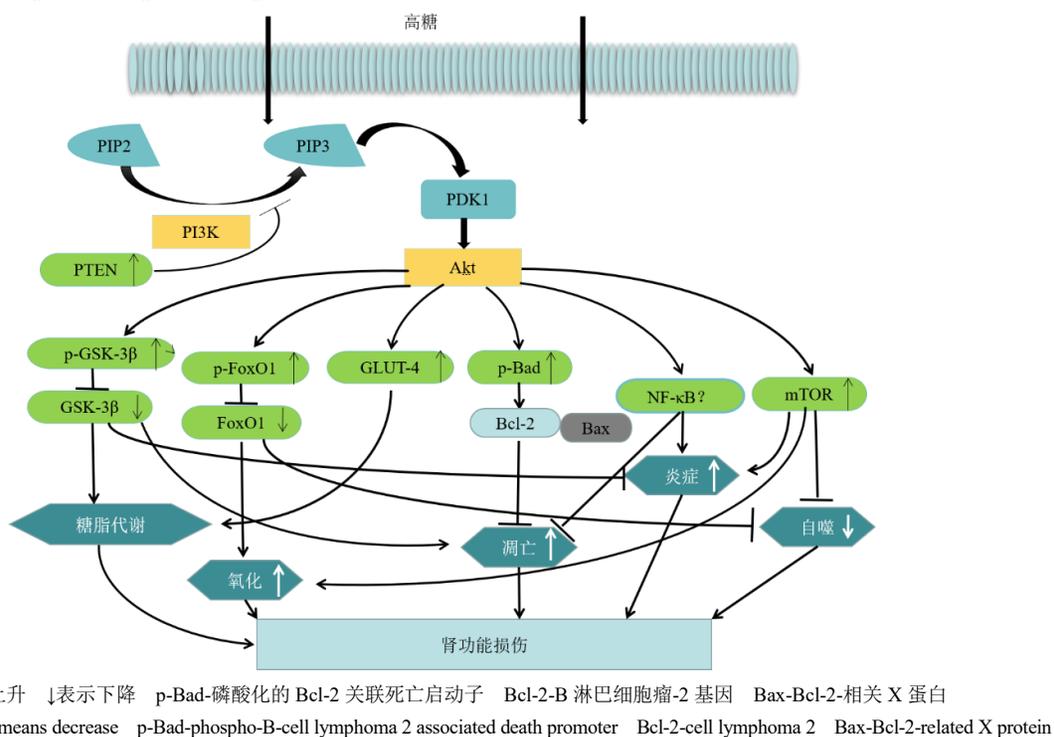


图 1 PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中的作用机制

Fig. 1 Mechanism of PI3K/Akt signaling pathway in diabetic nephropathy

3 中药对糖尿病肾病的干预作用

一直以来，糖尿病肾病的药物治疗问题始终没有得到有效的解决，目前临床上常用的药物虽然能够缓解糖尿病肾病蛋白尿等症状，但并不能阻止糖尿病肾病向终末期肾脏疾病的进展。近年来发现，中药在糖尿病肾病的治疗中疗效确切，毒副作用小，是糖尿病肾病潜在的药物宝库。其中，靶向 PI3K/Akt 信号通路的中药数目繁多，本文对此进行系统性综述。

3.1 中药活性成分

目前，关于中药活性成分肾保护作用受到了广泛的关注，是目前的热点研究方向。具有保护糖尿

病肾病肾脏功能的中药活性成分主要集中在萜类、黄酮类以及生物碱类化合物。其具体代表性成分以及作用机制见表 1。GSK-3β、mTOR、FoxO1、NF-κB 等都是中药活性成分作用的靶点，能够通过抑制炎症、抑制细胞凋亡、抑制氧化应激、提高自噬活性等多种途径调节糖尿病肾病肾损伤。如研究证实 mTOR、FoxO1、NF-κB 等都是黄芪甲苷的作用靶点。

3.2 中药提取物

目前，直接使用中药提取物治疗糖尿病肾病的研究相对较少，能够靶向 PI3K/Akt 信号通路发挥作用的主要包括虎尾草提取物、木槿花水提物等。其具体作用机制见表 2。中药含有成分复杂，能够多

表1 中药活性成分靶向PI3K/Akt通路治疗糖尿病肾病的研究模型及作用机制

Table 1 Research model and mechanism of Chinese medicine active ingredients in treatment of diabetic nephropathy by targeting PI3K/Akt pathway

活性成分	分类	模型	剂量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	作用机制	文献
三七皂苷 R ₁	萜类	糖尿病肾病 SD 大鼠	5、10、20	激活 PI3K/Akt 通路, 抑制炎症和细胞凋亡	50
人参皂苷 Rg ₁	萜类	糖尿病肾病 SD 大鼠	50	激活 Akt/GSK-3β 通路, 调控细胞自噬	51
		大鼠肾小球系膜 HBZY-1 细胞	—	激活 PI3K/Akt/FoxO3, 抑制氧化应激	52
黄芪甲苷	萜类	人系膜 HMC 细胞	—	抑制 Akt 信号通路, 抑制系膜细胞增殖	53
		糖尿病肾病 BKS.Cg-Dock7m ^{+/+} Lepr ^{db} /JNju 小鼠	药物 1 g/kg 添加至饲料使用	抑制 Akt/mTOR 和 Akt/NF-κB 通路, 改善系膜损伤和肾小管上皮损伤	54
		糖尿病肾病 SD 大鼠	20、40、80	抑制 PI3K/Akt/FoxO1, 增加 FoxO1 活性, 增加自噬活性	38
齐墩果酸	萜类	大鼠肾上皮 NRK-52E 细胞	—	激活 PTEN 并抑制 PI3K/Akt/mTOR, 促进自噬	55
芒果苷	黄酮类	糖尿病肾病 C57BL/6 小鼠	15、30、60	激活 PTEN 并抑制 PI3K/Akt, 抑制糖尿病肾病的肾间质纤维化	56
橙皮苷	黄酮类	糖尿病肾病 ICR 小鼠	40、80	抑制转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) /整合素连接激酶 (integrin-linked kinase, ILK) /Akt 通路, 抑制上皮-间质转换过程	57
落新妇苷	黄酮类	人近端肾小管上皮 HK-2 细胞	—	激活 PI3K/Akt 通路, 提高细胞自噬活性并抑制细胞凋亡	58
水飞蓟素	黄酮类	糖尿病肾病 C57BL/KsJ db/db 小鼠	15、30	激活 Akt/GSK-3β 通路, 改善细胞凋亡与氧化应激	59
原花青素	黄酮类	糖尿病肾病 C57BL/KsJ db/db 小鼠	30	抑制 Akt/GSK-3β 通路, 改善氧化应激	60
小檗碱	生物碱类	大鼠系膜 GMCs 细胞	—	抑制 TGF-β1/PI3K/Akt, 减少细胞凋亡	61
		糖尿病肾病 SD 大鼠	50、100、200	抑制 TGF-β1/PI3K/Akt, 减少足细胞损伤	62-63
		小鼠肾小球足 BNCC 337685 细胞株	—	抑制 PI3K/Akt/FoxO1 通路, 改善细胞凋亡	64
		糖尿病肾病 SD 大鼠	100	激活 PI3K/Akt 通路, 改善肾组织水代谢	65
苦参碱	生物碱类	糖尿病肾病 SD 大鼠	10、40	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活性, 改善肾脏损伤	66
红景天苷	苯乙醇类	鼠足细胞 (-)	—	激活 ILK/Akt 通路, 改善细胞凋亡与氧化应激	67
		糖尿病肾病 SD 大鼠	100	激活 Akt/GSK-3β 通路, 抑制炎症和氧化应激反应	68
五味子素	木脂素类	小鼠系膜 MES-13 细胞	—	抑制高糖引起的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的增加, 进一步抑制 PI3K/Akt 通路, 抑制系膜细胞增生和细胞外基质的累积	69
穿心莲内酯	酯类	糖尿病肾病 C57BL/6 小鼠	2 (每 3 天)	抑制 Akt/NF-κB 通路, 调节炎症与氧化应激	70
大黄素	蒽醌类	糖尿病肾病 Wistar 大鼠	100 (每 3 天)	激活 Akt/GSK-3β 通路, 参与细胞凋亡等过程	71
		人肾小管上皮 HK-2 细胞	—	抑制 Akt/mTOR 通路, 抑制肾小管上皮细胞纤维化	72
紫草素	酮类	大鼠肾小管上皮 NRK-52E 细胞	—	激活 Akt 信号通路, 抑制氧化应激	73
白藜芦醇	酚类	大鼠系膜 RMC 细胞	—	抑制 Akt/NF-κB 通路, 抑制细胞增殖与炎症	74
川芎嗪	吡嗪类	糖尿病肾病 Wistar 大鼠	100、150、200	激活 Akt/GSK-3β 通路, 改善细胞凋亡	75
		糖尿病肾病 SD 大鼠	50、100、200	抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 激活细胞自噬	76
姜黄素	酚类	糖尿病肾病 SD 大鼠	300	抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 诱导细胞自噬	77

表2 中药提取物靶向 PI3K/Akt 通路治疗糖尿病肾病的研究模型及作用机制

Table 2 Research model and mechanism of Chinese medicine extracts in treatment of diabetic nephropathy by targeting PI3K/Akt pathway

中药提取物	模型	剂量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	作用机制	文献
虎尾草醇提物	糖尿病肾病 C57BL/db/db 小鼠	300	增加 PTEN 活性从而抑制 PI3k/Akt 通路的激活, 减少胶原的产生和降低肾脏纤维化程度	78
木槿水提物	糖尿病肾病 SD 大鼠	100、400	抑制高糖导致的氧化应激对 PI3k/Akt 的抑制作用, 抑制细胞凋亡并促进细胞存活	79
银杏叶提取物	糖尿病肾病 Wistar 大鼠	50、100、200	抑制 Akt/mTOR 的活性, 激活细胞自噬改善肾脏纤维化	80
甘草提取物	人系膜 MC 细胞	—	抑制 Akt 通路, 进而调节通过 Akt 通路介导的结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、金属蛋白酶-2 组织抑制剂蛋白的表达, 进而抑制系膜增殖和基质沉积导致的系膜纤维化	81
竹叶提取物	糖尿病肾病 SD 大鼠	50、100、200	激活 PI3k/Akt 通路, 逆转高血糖诱导的 p-GSK-3 β 、Bax、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine aspartate-specific proteinase-3, Caspase-3) 等蛋白表达从而抑制细胞凋亡, 增加机体抗凋亡和抗氧化应激的能力	82

靶点参与糖尿病肾病的治疗。虽然目前研究相对单薄, 但依据现代药理研究及中医治疗方案, 单味中药仍然具有巨大的开发潜力, 如甘草作为常用的一类中药, 其活性成分被证实可以预防糖尿病并发症的发生, 在此基础上, Li 等^[81]分别对生甘草水提物、醇提物以及炙甘草水提物和醇提物的肾脏保护作用进行研究, 发现以炙甘草醇提物对系膜增殖和扩张的总体抑制作用最佳, 其作用机制涉及甘草对 Akt 的阻断作用和抑制 TGF- β 信号转导作用。

3.3 中药复方及制剂

目前, 大量的中药复方及制剂以其安全有效的治疗特征被应用于糖尿病的临床治疗中, 伴随此发展而来的中药复方及制剂在糖尿病肾病中的治疗作用及机制研究逐渐增加, 其具体类别及作用机制见表 3。从各药物的组成与成分来看, 黄芪等补气血, 丹参等活血化瘀, 大黄等逐瘀通经, 多种药物协作, 能够起到良好的治疗作用, 这也正与益气养阴活血等治则相应。如降糖汤, 作为一项具有中国专利的中药复方, 方中含有地锦草、丹参、黄芪、知母、黄连 5 味中药, 黄芪补气健脾, 知母、黄连清热泻火, 丹参、地锦草活血祛瘀, 共同奏效。Hong 等^[84]对其进行药效学研究发现降糖汤可以减少糖尿病肾病模型动物肾组织形态学变化, 改善蛋白尿症状,

这或许与其激活 PI3K/Akt 通路进而降低 NF- κ B p65 的磷酸化水平, 减少肾脏炎症介质分泌相关, 具有明确的治疗作用。

4 结语与展望

目前, 针对糖尿病肾病的研究中, PI3K/Akt 信号转导途径的参与及其发挥的作用机制多见报道。PI3K/Akt 信号通路作为人体内重要的信号转导途径, 参与多种生理活动, 可以干预糖脂代谢障碍、减轻炎症反应、激活细胞自噬、抑制细胞凋亡、抑制机体氧化应激等多种生理活动参与糖尿病肾病的发展, PTEN、FOXO1、GSK-3 β 、mTOR 等关键靶点蛋白参与其中, 在糖尿病肾病治疗中具有独特的优势 (图 1)。然而, 与既往研究提出的论点一致的是, 目前关于糖尿病肾病中 PI3K/Akt 信号通路的研究数据尚显杂乱, 通过激活该通路或是抑制从而达到治疗目的尚存争议, 这可能与研究中所使用的动物模型以及糖尿病肾病的病程相关^[95]。此外, 通过该通路治疗糖尿病肾病的作用靶点尚不完善, 仅以经典靶点蛋白做支撑, 无法系统判断该通路在糖尿病肾病中的参与程度, 与其他信号通路的交互作用同样难以系统描述。

中药以其多靶点、安全无害的治疗优势成为糖尿病肾病的治疗潜力药物, 并逐渐向临床方向发展。

表3 中药复方及制剂靶向PI3K/Akt通路治疗糖尿病肾病的研究模型及作用机制

Table 3 Research model and mechanism of Chinese medicine compounds and preparations in treatment of diabetic nephropathy by targeting PI3K/Akt pathway

中药复方及制剂	组成	模型	剂量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	作用机制	文献
调胃承气汤	大黄、甘草、芒硝	糖尿病肾病 C57BL/6 小鼠	0.1、0.5	激活 PI3k/Akt 通路, 调节细胞凋亡, 并进一步与 NF-κB 产生一定的交互作用, 参与炎症的调节	83
降糖汤	地锦草、丹参、黄芪、知母、黄连	KK-Ay 小鼠	2、4、8	激活 PI3k/Akt/NF-κB 通路抑制炎症发展	84
糖肾平	黄芪、水蛭、山茱萸、熟地黄、地骨皮、丹皮	糖尿病肾病 Wistar 大鼠	0.525、2.1	激活 PI3k/Akt 通路, 抑制细胞凋亡	85
保肾方	黄芪、地黄、丹参、菟丝子、刘寄奴、卫矛、水蛭	KK-Ay 小鼠	0.75	降低 ROS 表达, 并进一步激活被 ROS 抑制的 PI3k/Akt 信号通路, 改善细胞凋亡与氧化应激	86
祛风通络汤	牛蒡子、穿山龙、蚕沙、青藤碱	糖尿病肾病 GK 大鼠	39	激活 PTEN 并抑制 TGF-β 从而抑制 PI3k/Akt 通路的激活, 从而抑制机体肾脏纤维化的进展, 降低蛋白尿	87
黄芪汤	黄芪、茯苓、天花粉、麦冬、五味子、甘草、地黄	糖尿病肾病 C57BL/db/db 小鼠	0.12、0.36、1.08	调节 IRS1/PI3K/GLUT 信号通路, 改善糖代谢	88
芪地糖肾颗粒	地黄、黄芪、芡实、山茱萸、水蛭、大黄、白花蛇舌草	糖尿病肾病 C57BL/db/db 小鼠	3.37	激活 PI3K/Akt 信号通路, 改善机体的胰岛素抵抗, 调节血糖水平	89
黄葵胶囊	黄蜀葵花	糖尿病肾病 SD 大鼠	1、2	抑制 Akt/mTOR/P70 核糖体蛋白 S6 激酶信号活性, 提高细胞自噬水平	90
固肾解毒胶囊	芡实、金樱子、黄连、大黄、黄芪、当归	糖尿病肾病 Wistar 大鼠	0.12、0.24、0.48	激活 Akt 信号通路, 抑制细胞凋亡	91
通心络胶囊	人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香(制)、酸枣仁(炒)、冰片	糖尿病肾病 SD 大鼠	0.3	抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 提高足细胞自噬水平; 减少 TGF-β1 及 CTGF 蛋白表达, 减少肾脏纤维化	92
中药益肾颗粒	黄芪、山萸肉、生地黄、当归、太子参、丹参	糖尿病肾病 Wistar 大鼠	0.89、1.78、3.56	抑制 PI3k/Akt/mTOR 信号通路, 增强足细胞自噬活性, 调节糖脂代谢紊乱	93
糖肾一号胶囊	生黄芪、熟地黄、山药、山萸肉、泽泻、茯苓、丹皮、丹参、芡实、金樱子	糖尿病肾病 SD 大鼠	450、900、1800	激活 PI3k/Akt 信号通路, 参与胰岛素信号转导, 并调节固醇调节元件结合蛋白 1c 等蛋白水平, 调节血脂, 参与机体糖脂代谢调节	94
雷公藤多苷片	雷公藤多苷	糖尿病肾病 SD 大鼠	6.25、12.5、25、50	抑制 PI3k/Akt/mTOR 信号通路, 增强足细胞自噬活性	22

本文着重对目前能够靶向 PI3K/Akt 信号转导途径从而治疗糖尿病肾病的中药活性成分、提取物和复方及制剂进行了系统的总结, 发现目前以复方和活性成分的应用为主, 单味中药应用的研究相对较少。通过对相关活性成分相关中药的简要总结, 发现目前糖尿病肾病相关的中药研究主要分布在补虚药、活血药及清热药(表4), 而多数复方组成也集中于这3类中药, 这样的药物研究趋势正与目前

益气养阴、健脾补肾、活血化瘀、清热解浊等中医治疗策略相符。从多项研究方法及数据来看, 目前研究更倾向于以网络药理学、代谢组学等现代研究手段进行研究, 并从临床经验及中医经典中出发, 使研究更具实用意义。

然而, 在目前的研究中, 仍然存在诸多亟待解决的问题。由表1~3中显示的作用机制可知, 中药通过调控 PI3K/Akt 通路发挥作用的机制目前仍不

表4 具有保护糖尿病肾病患者肾脏药理活性的中药及其有效成分

Table 4 Traditional Chinese medicine and effective components with pharmacological activity of protecting patients with diabetic nephropathy

功能类别	中药及其有效成分
补虚药	人参或西洋参(人参皂苷 R _{g1})、黄芪(黄芪甲苷)、女贞子(齐墩果酸)、葡萄籽(原花青素)、红景天(红景天苷)、甘草(提取物)
清热药	知母(芒果苷)、黄连(小檗碱)、土茯苓(落新妇苷)、苦参(苦参碱)、穿心莲(穿心莲内酯)、紫草(紫草素)、竹叶(提取物)
活血药	水飞蓟(水飞蓟素)、灯盏花(灯盏花素)、川芎(川芎嗪)、姜黄(姜黄素)、虎尾草(提取物)
收涩药	五味子(五味子素)
泻下药	大黄(大黄素)
涌吐药	藜芦(白藜芦醇)
祛风湿药	雷公藤(提取物)
化瘀止血药	三七(三七皂苷 R ₁)
行气药	陈皮(橙皮苷)

明朗,即便是针对同一药物的不同研究,也同样存在巨大的分歧,这可能与实验中所使用的动物模型种类、病程不同以及实验采用的给药周期、给药剂量不同相关。此外,目前研究仍多是以某一下游或上游关键靶点蛋白表达水平做支撑佐证相应的观点,很少系统对多个靶点蛋白进行研究,明确各靶点的相互作用,这将是未来研究中需重点解决的问题。但不可否认的是,以目前的研究方向来看,通过 PI3K/Akt 信号通路治疗糖尿病肾病的中药种类繁多,沙格列汀等化学药也同样能够调节 PI3K/Akt 信号通路活性参与糖尿病肾病进展^[96],结合 PI3K/Akt 信号通路各靶点在糖尿病肾病发生发展中的推动作用,提示 PI3K/Akt 信号通路或许能够作为糖尿病肾病治疗的药物靶向目标,延缓甚至阻断糖尿病肾病的发展,而能够通过 PI3K/Akt 信号通路发挥作用的中药或许有望成为糖尿病肾病药物开发的新方向,具有极大的研究价值。同时,临床上或许能够尝试以 PI3K/Akt 信号通路作为治疗节点,使用中药或中西医结合的治疗方案,达到更好的治疗效果。

综上所述,PI3K/Akt 信号转导途径是治疗糖尿病肾病的一项潜在且极具研究意义的靶点通路,对中药靶向 PI3K/Akt 通路治疗糖尿病肾病进行更为系统的研究,有助于糖尿病肾病高特异性治疗药物的研发,对临床用药也具有一定的指导性,具有重要的临床意义。本文针对中药通过 PI3K/Akt 通路治疗糖尿病肾病的研究进行了系统的综述,希望为糖尿病肾病的药物研究提供一定的参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GBD Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1736-1788.
- [2] Thomas B. The global burden of diabetic kidney disease: Time trends and gender gaps [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(4): 18.
- [3] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(5): 850-886.
- [4] Liang S, Cai G Y, Chen X M. Clinical and pathological factors associated with progression of diabetic nephropathy [J]. *Nephrology*, 2017, 22(Suppl 4): 14-19.
- [5] 刘芳,付平. 糖尿病肾病的发生发展机制研究进展 [J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2013, 2(4): 197-200.
- [6] 李嘉欣,马婷婷,南一,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(11): 860-864.
- [7] Wang T, Gao Y, Wang X, et al. Calpain-10 drives podocyte apoptosis and renal injury in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1811-1820.
- [8] 石桂珍,和彩玲,王浩玥,等. 中医治疗糖尿病肾病蛋白尿研究进展 [J]. *中医药临床杂志*, 2017, 29(2): 285-288.
- [9] Al Dhaybi O, Bakris G L. Non-steroidal mineralocorticoid antagonists: Prospects for renoprotection in diabetic kidney disease [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22: 69-76.
- [10] 左芸芸,肖艳. 糖尿病肾病中西医结合治疗研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(98): 135-136.
- [11] Chen X, Chen Q, Wang L, et al. Ghrelin induces cell migration through GHSR1a-mediated PI3K/Akt/ENOS/NO signaling pathway in endothelial progenitor cells [J]. *Metabolism*, 2013, 62(5): 743-752.
- [12] 黄为钧,赵进喜,王世东,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探索益气活血祛风通络法治疗糖尿病肾病的作用机制

- [J]. 环球中医药, 2018, 11(8): 1196-1203.
- [13] 吴学敏, 唐新征, 刘学耀. 益气化痰法对糖尿病肾病大鼠 PI3K/Akt 通路影响的实验研究 [J]. 四川中医, 2016, 34(1): 48-51.
- [14] 国芳. 化痰通络中药对糖尿病肾病大鼠的保护作用及对肾组织 PI3K/Akt 信号传导通路影响的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [15] 张雷, 李东哲, 陈志宏. 丝胶蛋白对 2 型糖尿病大鼠肾脏氧化应激损伤和 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4): 831-834.
- [16] 钟婷, 董伟, 李锐钊, 等. 糖尿病肾脏病病理特征与预后相关性的研究进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(9): 757-760.
- [17] 黄为钧, 赵进喜. 糖尿病肾病关于 PI3K/Akt 信号传导通路的研究进展 [A] // 2016 全国中医药生物化学与分子生物学年会论文集 [C]. 杭州: 中国生物化学与分子生物学会, 2016: 237-243.
- [18] 邢玲玲. PI3K/Akt 通路在糖尿病肾病足细胞损伤中的作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [19] Xue M, Cheng Y, Han F, *et al.* Triptolide attenuates renal tubular epithelial-mesenchymal transition via the MiR-188-5p-mediated PI3K/AKT pathway in diabetic kidney disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1545-1557.
- [20] 沈艳萍, 乔青, 李明, 等. 利拉鲁肽调控 PI3K-Akt-mTOR 通路改善糖尿病肾病患者病情 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2017, 46(4): 466-470.
- [21] 李雪松, 方明儒, 江伟杰, 等. 七芪地黄丸对糖尿病肾病大鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 127-133.
- [22] 何康婧, 高增平, 王晓雪, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 自噬信号通路研究雷公藤多苷片对糖尿病肾病大鼠肾脏损伤的保护作用 [J]. 中南药学, 2020, 18(6): 905-909.
- [23] Piao Y L, Yin D H. Mechanism underlying treatment of diabetic kidney disease using Traditional Chinese Medicine based on theory of Yin and Yang balance [J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2018, 38(5): 797-802.
- [24] Wasik A A, Lehtonen S. Glucose transporters in diabetic kidney disease-friends or foes? [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 155.
- [25] 宋紫临, 吴丽丽, 秦灵灵, 等. PI3K/AKT 信号通路与糖尿病的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(6): 1264-1269.
- [26] 王晓敏, 罗颖, 高增光. 丹栀逍遥散对糖尿病抑郁大鼠肝组织 IRS-2-PI3K 信号通路的作用 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(11): 2450-2452.
- [27] 王昕. 中药对胰岛素抵抗多囊卵巢综合征大鼠卵巢组
- 织胰岛素受体及其底物表达的初步研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 630-632.
- [28] Hu X, Wang S, Xu J, *et al.* Triterpenoid saponins from *Stauntonia chinensis* ameliorate insulin resistance via the AMP-activated protein kinase and IR/IRS-1/PI3K/Akt pathways in insulin-resistant HepG2 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 10446-10458.
- [29] Brucka A, Szyho K. Immunoeexpression of the PTEN protein and matrix metalloproteinase-2 in endometrial cysts, endometrioid and clear cell ovarian cancer [J]. *Ginekologia Polska*, 2013, 84(5): 344-351.
- [30] Myers A P. New strategies in endometrial cancer: Targeting the PI3K/mTOR pathway: The devil is in the details [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5264-5274.
- [31] 于艳, 赵万超, 许焯, 等. 盐酸小檗碱对慢性肾衰大鼠肾间质纤维化改善作用及对 PTEN/PI3K/AKT 信号通路影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(3): 26-30.
- [32] 邢玲玲, 傅淑霞, 杨林, 等. PTEN 在糖尿病肾病足细胞损伤中的作用 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(12): 1375-1378.
- [33] 唐皓月, 李志芸, 魏旋子, 等. GSK-3 β 抑制剂对糖尿病肾病大鼠的作用研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(11): 950-952.
- [34] Liu E J, Xie A J, Zhou Q Z, *et al.* GSK-3 β deletion in dentate gyrus excitatory neuron impairs synaptic plasticity and memory [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-11.
- [35] Wang P, Zhou S J, Ge Y, *et al.* Valproate hampers podocyte acquisition of immune phenotypes via intercepting the GSK3 β facilitated NF- κ B activation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51): 88332-88344.
- [36] Culbreth M, Aschner M. GSK-3 β , a double-edged sword in Nrf2 regulation: Implications for neurological dysfunction and disease [J]. *F1000Res*, 2018, 7: 1043.
- [37] Liu J X, Feng X J, Tian Y, *et al.* Knockdown of TRIM27 expression suppresses the dysfunction of mesangial cells in lupus nephritis by FoxO1 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11555-11566.
- [38] 马可可, 鞠营辉, 陈清青, 等. 黄芪甲苷对 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织 PI3K/Akt/FoxO1 信号调控的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 74-81.
- [39] Guo F, Wang Q Z, Zhou Y N, *et al.* Lentiviral vector-mediated FoxO1 overexpression inhibits extracellular matrix protein secretion under high glucose conditions in mesangial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(1): 74-83.
- [40] 周琦, 朱向东, 仝小林, 等. 葛根苓连汤对 2 型糖尿病模型大鼠胰岛细胞 IRS-2/PI3K-Akt 通路的影响 [J]. 中

- 医杂志, 2018, 59(11): 973-977.
- [41] 石晓智. 利拉鲁肽上调肾脏组织 FoxO1 表达改善 2 型糖尿病大鼠肾脏损伤的研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2017.
- [42] 张淑宇. mTORC1/2 在肾脏病中作用机制的研究进展 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2018, 38(6): 1046-1049.
- [43] Xu Y, Liu L, Xin W, *et al.* The renoprotective role of autophagy activation in proximal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(8): 976-983.
- [44] Lu Q, Zhou Y X, 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.
- [45] You Y K, Huang X R, Chen H Y, *et al.* C-reactive protein promotes diabetic kidney disease in db/db mice via the CD32b-Smad3-mTOR signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26740.
- [46] Salminen A, Kaarniranta K. Insulin/IGF-1 paradox of aging: Regulation via AKT/IKK/NF-kappaB signaling [J]. *Cell Signal*, 2010, 22(4): 573-577.
- [47] Meng X M. Inflammatory mediators and renal fibrosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 381-406.
- [48] 赵长英, 杨洁珂, 孙楠, 等. 肾舒胶囊通过 AKT/NF- κ B 信号通路改善大鼠糖尿病肾病纤维化作用研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(10): 70-74.
- [49] 洪金妮, 黎巍威, 张宁, 等. 中药降糖复方水提物通过 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路抑制 KK-Ay 小鼠糖尿病肾病炎症 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1389-1396.
- [50] Huang G D, Lv J, Li T Y, *et al.* Notoginsenoside R1 ameliorates podocyte injury in rats with diabetic nephropathy by activating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(4): 1179-1189.
- [51] Shi Y M, Gao Y B, Wang T, *et al.* Ginsenoside Rg1 alleviates podocyte EMT passage by regulating AKT/GSK3 β / β -catenin pathway by restoring autophagic activity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1903627.
- [52] 刘文华, 望永鼎, 翟一飞, 等. 人参皂苷 Rg₁ 介导 PI3K/AKT/FOXO3 通路缓解高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激反应 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(4): 285-291.
- [53] Sun L, Li W, Li W, *et al.* Astragaloside IV prevents damage to human mesangial cells through the inhibition of the NADPH oxidase/ROS/Akt/NF- κ B pathway under high glucose conditions [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(1): 167-176.
- [54] Sun H, Wang W, Han P, *et al.* Astragaloside IV ameliorates renal injury in db/db mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32545.
- [55] Chen J, Cui Y, Zhang N, *et al.* Oleonic acid attenuated diabetic mesangial cell injury by activation of autophagy via miRNA-142-5p/PTEN signaling [J]. *Cytotechnology*, 2019, 71(5): 925-933.
- [56] Song Y Y, Liu W, Tang K, *et al.* Mangiferin alleviates renal interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice through regulating the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 9481720.
- [57] Zhang Y H, Wang B, Guo F, *et al.* Involvement of the TGF β 1-ILK-Akt signaling pathway in the effects of hesperidin in type 2 diabetic nephropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 766-772.
- [58] Chen F, Sun Z Q, Zhu X G, *et al.* Astilbin inhibits high glucose-induced autophagy and apoptosis through the PI3K/Akt pathway in human proximal tubular epithelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1175-1181.
- [59] Liu Y, Ye J, Cao Y, *et al.* Silibinin ameliorates diabetic nephropathy via improving diabetic condition in the mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845: 24-31.
- [60] Zhang Z, Li B Y, Li X L, *et al.* Proteomic analysis of kidney and protective effects of grape seed procyanidin B2 in db/db mice indicate MFG-E8 as a key molecule in the development of diabetic nephropathy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(6): 805-816.
- [61] Wang Y Y, Tang L Q, Wei W. Berberine attenuates podocytes injury caused by exosomes derived from high glucose-induced mesangial cells through TGF β 1-PI3K/Akt pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824: 185-192.
- [62] Ni W J, Zhou H, Ding H H, *et al.* Berberine ameliorates renal impairment and inhibits podocyte dysfunction by targeting the phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B pathway in diabetic rats [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(2): 297-306.
- [63] 丁海华. 小檗碱对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及对足细胞 PI3K/Akt 通路的影响 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [64] 刘青, 汪佳佳, 胡亚琴, 等. 小檗碱调节 PI3K/AKT/FOXO1/Bim 信号通路改善高糖诱导的足细胞损伤 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 329-334.
- [65] 孙明东, 田鹤, 于洋, 等. 小檗碱通过 PI3K/Akt 通路调控水通道蛋白-1 表达改善糖尿病大鼠肾功能 [J]. 解剖学杂志, 2019, 42(6): 561-564.

- [66] 姚花梅. 苦参碱通过 PI3K/AKT/mTOR 信号转导通路参与糖尿病大鼠肾功能损伤的机制研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [67] Lu H, Li Y, Zhang T, *et al.* Salidroside reduces high-glucose-induced podocyte apoptosis and oxidative stress via upregulating heme oxygenase-1 (HO-1) expression [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4067-4076.
- [68] 朴敏虎, 王程瑜, 李香丹, 等. 红景天苷对糖尿病肾病大鼠的治疗作用及其机制探讨 [J]. *山东医药*, 2017, 57(10): 34-36.
- [69] Jeong S I, Kim S J, Kwon T H, *et al.* Schizandrin prevents damage of murine mesangial cells via blocking NADPH oxidase-induced ROS signaling in high glucose [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(3/4): 1045-1053.
- [70] Ji X, Li C, Ou Y, *et al.* Andrographolide ameliorates diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-mediated renal oxidative stress and inflammation via Akt/NF- κ B pathway [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 437: 268-279.
- [71] Jing D Q, Bai H, Yin S N. Renoprotective effects of emodin against diabetic nephropathy in rat models are mediated via PI3K/Akt/GSK-3 β and Bax/caspase-3 signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 5163-5169.
- [72] 窦芳, 丁一, 楚建杰, 等. 大黄素抑制 Akt/mTOR 通路抗肾小管上皮细胞纤维化的作用研究 [J]. *中国药师*, 2018, 21(10): 1707-1711.
- [73] Tong Y, Chuan J, Bai L, *et al.* The protective effect of shikonin on renal tubular epithelial cell injury induced by high glucose [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 701-708.
- [74] Xu F, Wang Y, Cui W, *et al.* Resveratrol prevention of diabetic nephropathy is associated with the suppression of renal inflammation and mesangial cell proliferation: Possible roles of Akt/NF- κ B pathway [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 289327.
- [75] 钟娟, 陈静, 青姚, 等. 川芎嗪通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导自噬改善糖尿病肾病大鼠肾损害 [J]. *天津医药*, 2019, 47(4): 395-400.
- [76] Rai U, Kosuru R, Prakash S, *et al.* Tetramethylpyrazine alleviates diabetic nephropathy through the activation of Akt signalling pathway in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865: 172763.
- [77] Tu Q, Li Y, Jin J, *et al.* Curcumin alleviates diabetic nephropathy via inhibiting podocyte mesenchymal transdifferentiation and inducing autophagy in rats and MPC5 cells [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 778-786.
- [78] Yu S, Zhao H, Yang W, *et al.* The alcohol extract of *Coreopsis tinctoria* nutt ameliorates diabetes and diabetic nephropathy in db/db mice through miR-192/miR-200b and PTEN/Akt and ZEB2/ECM pathways [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5280514.
- [79] Wang S C, Lee S F, Wang C J, *et al.* Aqueous extract from *Hibiscus sabdariffa* Linnaeus ameliorate diabetic nephropathy via regulating oxidative status and Akt/Bad/14-3-3 γ in an experimental animal model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 938126.
- [80] Lu Q, Zuo W Z, Ji X J, *et al.* Ethanollic *Ginkgo biloba* leaf extract prevents renal fibrosis through Akt/mTOR signaling in diabetic nephropathy [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(12): 1071-1078.
- [81] Li J, Lee Y S, Choi J S, *et al.* Roasted licorice extracts dampen high glucose-induced mesangial hyperplasia and matrix deposition through blocking Akt activation and TGF- β signaling [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(10): 800-810.
- [82] Ying C, Mao Y, Chen L, *et al.* Bamboo leaf extract ameliorates diabetic nephropathy through activating the AKT signaling pathway in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105(pt 3): 1587-1594.
- [83] Meng X, Ma J, Kang S Y, *et al.* Jowiseungki decoction affects diabetic nephropathy in mice through renal injury inhibition as evidenced by network pharmacology and gut microbiota analyses [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 24.
- [84] Hong J N, Li W W, Wang L L, *et al.* Jiangtang decoction ameliorate diabetic nephropathy through the regulation of PI3K/Akt-mediated NF- κ B pathways in KK-Ay mice [J]. *Chin Med*, 2017, 12: 13.
- [85] 王颖超, 刘运华, 张丰丰, 等. 糖肾平对糖尿病肾病大鼠足细胞凋亡及 PI3K/AKT 信号通路的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(9): 1909-1916.
- [86] Cui F Q, Wang Y F, Gao Y B, *et al.* Effects of BSF on podocyte apoptosis via regulating the ROS-mediated PI3K/AKT pathway in DN [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 9512406.
- [87] Huang W J, Fu Q, Xiao Y H, *et al.* Effect of qufengtongluo decoction on PI3K/Akt signaling pathway in the kidney of type 2 diabetes mellitus rat (GK rat) with diabetic nephropathy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 8421979.
- [88] Chen X, Wang H, Jiang M, *et al.* Huangqi (*Astragalus*) decoction ameliorates diabetic nephropathy via IRS1-PI3K-GLUT signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018,

- 10(8): 2491-2501.
- [89] Gao X, Liu H, An Z, *et al.* QiDiTangShen granules reduced diabetic kidney injury by regulating the phosphorylation balance of the tyrosine and serine residues of insulin receptor substrate 1 [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 2503849.
- [90] 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, 9: 443.
- [91] Zhang L, Yang Z R, Zhao Y D, *et al.* Renoprotective effects of Gushen Jiedu capsule on diabetic nephropathy in rats [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2040.
- [92] 刘颖. 基于PI3K/mTOR通路研究通心络对STZ糖尿病大鼠肾脏的保护作用 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2018.
- [93] 童楠, 张宁. 中药益肾颗粒通过 PI3k/Akt/mTOR 和 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 1853-1857.
- [94] 苏衍进, 王郁金, 王琴, 等. 糖肾一号胶囊对糖尿病肾病大鼠血清 SREBP-1c、SREBP-2c 水平及肾组织 IRS-1、PI3K、podocin、CD2AP 蛋白表达影响 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5): 140-143.
- [95] 石明隽. PI3K/Akt 和 Wnt 信号分子在糖尿病肾病发病中的作用研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2011.
- [96] 李翠凡, 曹迎东, 李晖, 等. 联合沙格列汀治疗老年糖尿病肾病对炎症因子和单个核细胞 PI3K-Akt 通路的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(8): 683-689.

[责任编辑 崔艳丽]