

基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨芍药苷治疗肾纤维化的研究现状

Research status on the therapeutic potential of paeoniflorin in renal fibrosis based on the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway

贾淋珍^{1a}, 韩甜甜^{1a}, 文丽波^{1b,2},
赵 堃^{1b,2}, 高仁俊³, 吕 莹^{1b},
李 雪^{1b,2}

(1. 齐齐哈尔医学院, a. 药学院; b. 基础医学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006; 2. 黑龙江省药食同源资源与代谢性疾病防治重点实验室, 黑龙江 齐齐哈尔 161006; 3. 齐齐哈尔医学院 附属第二医院 心内六科, 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

JIA Lin - zhen^{1a}, HAN Tian - tian^{1a},
WEN Li - bo^{1b,2}, ZHAO Kun^{1b,2},
GAO Ren - jun³, LÜ Ying^{1b},
LI Xue^{1b,2}

(1. a. College of Pharmacy; b. College of Basic Medicine, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, Heilongjiang Province, China; 2. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Medicine - Food Homologous Resources and Metabolic Disease Prevention and Control, Qiqihar 161006, Heilongjiang Province, China; 3. The Sixth Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, Heilongjiang Province, China)

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目 (LH2021H120); 齐齐哈尔市科技局联合引导基金资助项目 (LSFGG - 2023041); 齐齐哈尔医学科学院重点培育基金资助项目 (2024 - ZDPY - 002); 齐齐哈尔医学科学院青年博士基金资助项目 (QMSI2023E - 02, QMSI2022B - 03)

作者简介: 贾淋珍 (1998 -), 女, 硕士研究生, 主要从事肾药理学的相关研究

通信作者: 李雪, 讲师, 硕士生导师

Tel: (0452) 2663183

E - mail: lixue_0720@163.com

摘要: 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物西罗莫司靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路可以通过参与炎症反应、氧化应激和自噬来调控肾纤维化的发生发展。芍药苷对治疗心肌和肝纤维化效果显著。本文就芍药苷基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路防治肾纤维化的相关研究进行综述, 为中医药防治肾纤维化提供了新的思路。

关键词: 芍药苷; 中医药; 肾纤维化; 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物西罗莫司靶蛋白信号通路

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.027

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0132-05

Abstract: The phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) signaling pathway plays a crucial role in the regulation of renal fibrosis by participating in inflammatory response, oxidative stress and autophagy. Paeoniflorin exhibits remarkable efficacy in treating myocardial and liver fibrosis. This article provides a comprehensive review on the research progress of paeoniflorin in preventing and treating renal fibrosis through modulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, offering novel insights for traditional Chinese medicine - based approaches to prevent and treat renal fibrosis.

Key words: paeoniflorin; traditional Chinese medicine; renal fibrosis; phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway

肾纤维化 (renal fibrosis, RF) 是各种慢性肾疾病的共同病理表现^[1]。目前, 治疗 RF 的药物主要有激素类、免疫抑制药等, 必要时需进行肾移植及透析等肾替代治疗^[2]。芍药苷 (paeoniflorin, PF) 是芍药的主要活性成分, 具有改善抑郁、镇痛、抗炎、保肝护肾等多方面的药理作用^[3]。磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物西罗莫司靶蛋白 (phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 信号通路作为细胞内信号转导的主要通路, 可以调控肾稳态及参与肾疾病转归。本文基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 对 PF 治疗 RF 的相关研究进行综述, 旨在为 RF 的干预和药物研发开拓新思路。

1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 with RF

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是参与细胞生长、增殖最重要的细胞内通路之一,是肾疾病的主要调节通路。PI3K 属于脂质激酶家族,由调节亚基(p85)和催化亚基(p110)构成。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要是由 Pleckstrin 同源结构域、催化结构域和调节结构域 3 部分构成,包括 Akt1、Akt2 和 Akt3 3 个亚型^[4]。mTOR 与其他蛋白质分子相互作用,形成 2 种不同的 mTOR 形式来发挥功能。活化的 PI3K 催化磷脂酰肌醇二磷酸[phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate, PIP₂],在肌醇环 3 位的磷酸化中生成 PIP₃^[5]。PIP₃ 与 Akt 的 PH 结构域以及磷酸肌醇依赖性蛋白激酶(recombinant phosphoinositide dependent protein kinase, PDK)1 结合后,会促使其从细胞质中募集到细胞膜上,分别使 Thr308 位点、Ser473 位点发生磷酸化^[6]。当上游分子 Akt 磷酸化并灭活 TSC1/2 后,可以激活 mTORC1,并可能激活 mTORC2^[7]。

RF 与炎症反应密切相关。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子是 RF 发生发展的关键因子,是引起肾损伤的核心介质^[8]。研究发现,PI3K/Akt 信号通路可以抑制下游介导的核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活,减少 TNF- α 、细胞间黏附分子-1、IL-6 的释放,从而减轻肾炎症反应^[9]。氧化应激可以通过多种机制触发肾小管间质纤维化。研究表明,PI3K/Akt 信号通路能够提高核因子 E2 相关因子 2(neurofibromatosis type 2, Nrf2)的表达水平,当 Nrf2 进入细胞核后,通过募集 Maf 蛋白增强其与抗氧化反应元件的结合能力,增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)1 和 SOD2 等抗氧化蛋白在细胞质和线粒体中的表达,抑制肾氧化应激反应^[10]。自噬是一种溶酶体蛋白降解系统,可以清除受损或不需要的细胞内成分,来保护应激条件下的肾细胞^[11]。PI3K/Akt 信号通路可以通过调节 mTOR 的活性来调节自噬的。该信号通路激活 mTORC1 后,会使细胞自噬受到抑制^[12]。西罗莫司是 mTOR 的抑制药, XU 等^[13]研究表明,西罗莫司可以通过激活自噬从而减弱脂质积累和上皮细胞-间质细胞转分化。

2 PF 调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路防治 RF 的研究

2.1 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗 RF

芦丁是一种天然的黄酮苷。DONG 等^[14]研究发现,糖尿病小鼠经芦丁治疗 8 周后,血清肌酐(serum creatinine, SCr)由 $32 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至

$18 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)下降为 $20 \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。此外,经芦丁治疗后,内皮特征蛋白 CD31 和血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)相对表达水平分别由 0.5 和 0.4 上调到 1.2 和 0.8,间充质标志物 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和胶原蛋白 1 蛋白相对表达水平分别由 1.6 和 1.8 下调到 0.8 (均 $P < 0.05$)。西罗莫司组与高糖(high-sugar, HG)组相比,用自噬激活药西罗莫司可以减轻 HG 诱导的人肾小球内皮细胞(human glomerular endothelial cells, GEnCs)的内皮间质转化(endothelial to mesenchymal transition, EMT)。在 db/db 小鼠以及 HG 诱导的 GEnCs 中,芦丁可以使微管相关蛋白 1 轻链 3B(microtubule-associated protein I light chain 3B, LC3B) II/LC3B I 和 Beclin 1 蛋白相对表达水平分别从 0.5 和 0.7 上调到 0.9 和 1.2 (均 $P < 0.05$);组蛋白去乙酰化酶 1(histone deacetylase 1, HDAC1)被认为是糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的潜在治疗靶点,用 siRNA 敲低 HDAC1 后,LC3B II/LC3B I 和 Beclin 1 蛋白相对表达水平分别由 0.5 和 0.6 提高到 1.0 和 1.1,且经芦丁处理后,能够显著抑制糖尿病小鼠肾组织和 HG 诱导的 GEnCs 中 PI3K/AKT/mTOR 通路蛋白的磷酸化水平。这说明 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可以通过调控细胞自噬及 EMT,参与机体损伤肾的保护作用。

DOU 等^[15]研究发现,单侧输尿管梗阻(unilateral ureters obstruction, UUO)小鼠经芦荟大黄素(aloeemodin, AE)治疗后,SCr 水平由 $(45.74 \pm 2.92) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $(28.91 \pm 2.92) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,BUN 水平由 $(5.37 \pm 0.59) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $(3.25 \pm 0.40) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (均 $P < 0.05$)。经 AE 治疗后,UUO 组小鼠胶原 I、胶原 IV 蛋白相对表达水平分别由 2.5 和 1.7 下调至 1.5 和 1.1。UUO 模型中转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)mRNA 表达水平由假手术组的 1.00 ± 0.32 显著升高至 10.76 ± 1.35 ;AE 给药 14 d 后降低为 3.88 ± 0.92 。结合 PI3K、磷酸化 Akt、mTOR 蛋白表达水平在 UUO 小鼠中显著升高,在治疗组中均显著下调(均 $P < 0.01$),说明抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,可以降低纤维化相关蛋白表达水平,抑制 RF 发生发展,改善 UUO 模型小鼠的肾功能。

2.2 PF 治疗 RF

羟基脯氨酸是胶原组织的主要成分之一。ZENG 等^[16]研究表明,模型组与对照组相比,UUO 造模第

7 天内羟脯氨酸的含量急剧升高,由 $(1.58 \pm 0.13) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 升高到 $(4.44 \pm 0.64) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 经 PF 治疗后,羟脯氨酸含量降至 $(2.88 \pm 0.31) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解酶的重要抑制药, UUO 组肾中胶原 I、胶原 III 和 PAI-1 mRNA 表达水平分别为 4.0、3.0 和 5.0, 经 PF 治疗后,上述 mRNA 表达水平平均下调,分别为 2.8、2.2 和 3.0。免疫组化结果显示, PF 治疗后可以将 UUO 组 α -SMA 的阳性区域由 58% 减少至 33%, 也可以使上皮钙黏素(E-cadherin, E-cad)阳性区域由 7% 增加到 13%。Snail1 是 EMT 过程中诱导的重要转录因子,可以结合 α -SMA 和 E-cadherin 的启动子,促进 α -SMA 的表达,下调 E-cadherin 的表达,而 PF 可以下调 Snail1 mRNA 的表达。TGF- β 1 在调节器官纤维化中起核心作用,而骨形成蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)可以抵消 TGF- β 1 的纤维化作用。蛋白质印迹结果显示, PF 可以将 UUO 组的 TGF- β 1 蛋白相对表达水平由 4.8 下调到 3.8, 将 BMP-7 mRNA 相对表达水平由 0.4 上调到 1.2。此外, PF 还可以使 Smad2/3 通路的磷酸化蛋白相对表达水平从 5.7 下调到 2.0。这说明 PF 可以改善 UUO 引起的肾组织损伤,减少胶原和 PAI-1 的合成,通过维持 BMP-7 表达和抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路来达到治疗 RF 的目的。

赵世杰等^[17]研究发现, PF 治疗 UUO 大鼠后,结果显示,模型组与假手术组相比,肾小管及肾间质 NF- κ B、人巨噬细胞趋化蛋白-1(human macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1)、 α -SMA 呈强阳性表达,且其表达均呈时间依赖性。经 PF 治疗后, NF- κ B、MCP-1、 α -SMA 相对蛋白表达水平分别由 5.2、13.0 和 17.0 下调到 2.8、7.0 和 8.0 (均 $P < 0.05$)。该结果证明了 PF 可以通过抑制 NF- κ B、MCP-1 的表达,抑制炎症反应,减轻 UUO 大鼠肾间质纤维化程度,发挥肾保护作用。

2.3 PF 调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路防治肾疾病

用链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型, WT-1 和 Nephin 是足细胞损伤的标志物, 经 PF 治疗后, WT-1 和 Nephin 蛋白相对表达水平分别由 1.1 和 1.0 上调到 1.9 和 1.6, 肾小球自噬相关蛋白(LC3 II/I 比值、ATG7 和 Beclin-1)相对表达水平分别由 0.82、1.00 和 1.10 上调到 1.00、1.60 和 1.80。P62 蛋白主要位于足细胞上,在大量蛋白尿的 DKD 患者中表达水平

显著升高,经 PF 治疗后, P62 阳性表达面积由 36% 降低到 22%, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[18]。在体外, PF 还可以改善 HG 诱导的足细胞凋亡,抑制其凋亡活性。血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 被预测为 PF 的靶点, VEGFR2 能够结合 PIK3CA 从而调控 PI3K-Akt 信号通路。PF 下调了 PI3K 和 Akt 的磷酸化水平。该研究结果表明, PF 通过靶向 VEGFR2 介导的 PI3K-Akt 通路,恢复自噬,抑制细胞凋亡,改善 DKD 肾损伤,为 PF 治疗 DKD 提供理论依据^[18]。

TGF- β 1 是促进纤维化进展的重要因子。孙楠等^[19]用 TGF- β 1 刺激诱导人肾近曲小管上皮细胞 (renal cortical proximal tubular epithelial cells, HK-2) 制备 RF 模型。经 PF 干预后,纤维化相关蛋白 α -SMA 蛋白相对表达水平由 0.7 下调到 0.2, E-cadherin 蛋白相对表达水平由 0.3 上调到 0.5 (均 $P < 0.05$), 磷酸化 PI3K、磷酸化 Akt 蛋白的相对表达水平均较模型组降低。这表明 PF 可通过抑制 PI3K、Akt 磷酸化过程,改善 HK-2 细胞纤维化进程,减缓 RF 的发生。

3 PF 防治 RF 的临床研究现状

RF 是慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 的并发症之一,随着病情逐渐加重,会发展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)。临床使用的许多药物对肾具有保护作用,且可以延缓 RF 的发展,如肾素-血管紧张素阻滞药、糖皮质激素受体拮抗药、钠/葡萄糖共转运蛋白 2 抑制药 (sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 等^[20]。

3.1 西医治疗 RF

临床研究表明,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (research analyst assessment specialist, RAAS) 的治疗方案能够有效减少蛋白尿,减缓 RF 和 CKD 的进展^[21]。在肾疾病动物模型中,醛固酮通过激活生长因子受体促进肾成纤维细胞的生长,并可以直接促进促纤维化细胞因子和基质蛋白的产生^[22],而矿皮质激素受体拮抗药已被证明可以减轻 RF 的发生。另外,在人类和动物糖尿病模型中进行的研究表明, SGLT2i 可以减轻炎症、减少 ECM 沉积和改善纤维化^[23]。尽管在接受 SGLT2i 和矿皮质激素受体拮抗药治疗后,患者的状况得以改善,但大多数接受治疗的患者 (即使在控制良好的临床试验环境中) 仍会进展为 ESRD^[24-25]。

美国食品药品监督管理局 (US Food and Drug

Administration, FDA) 将吡非尼酮批准为治疗纤维化的药物, 但此药物会经肾排泄, 肾功能较差的患者很难将其代谢, 故 FDA 告知肾小球滤过率低于 $80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者不要使用该药^[20]。

3.2 中医治疗 RF

天然产物被认为是药物研发的重要来源之一。在 1981 年至 2019 年, 共有 441 种天然产物及其衍生物被 FDA 批准在临床使用^[26]。2015 年的一项临床研究显示, 在 2 万多例 CKD 患者中, 近一半服用了中医药, 患者发生 ESRD 的风险降低了 60%, 证明了此类药物的潜在用途^[27]。

尿毒清颗粒 (又称尿毒症清除颗粒) 的成分包括大黄、黄芪、甘草等, 这是国家药品监督管理局批准的首个治疗 CKD 的中成药, 其可以降低 SCr、BUN 水平, 并起到肾保护的作用^[28-29]。此外, 纳米技术可以避免药物在给药过程中降解, 提高溶解性和稳定性, 延长体内半衰期^[30-31]。姜黄素具有低溶解度和细胞膜渗透性, 但将其包裹在纳米脂质体中就可以充分解决了这一缺陷^[32]。

4 讨论

RF 发病机制尚未被完全阐明, 病程长, 甚至部分患者不可避免地发展成为终末期肾病。目前尚缺乏有效的药物治疗手段。近年来, 中医药凭借其多成分、多靶点、治疗思路广、方法灵活多样、药物不良反应小、价格低廉等优势, 在延缓纤维化进展、保护肾功能等方面发挥了较大的作用。

芍药苷具有多种药理活性, 且有关芍药苷的药理作用和其治疗肾疾病的研究也已取得了较为优秀的成果。RF 过程中涉及诸多信号通路, 其中 PI3K/Akt/mTOR 是一条经典的信号通路, 其可以通过调控炎症反应、氧化应激、自噬等机制影响 RF 的发生发展。本文综述了芍药苷基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 RF 的研究进展, 为 RF 的防治提供了新思路、新方向。但当下应用中药治疗 RF 的研究仍然存在局限性, 其治疗效果和治疗机制需要用更多的实验/试验进行验证, 为 RF 的治疗提供可靠的理论依据。在未来的研究中, 需要不断地探索, 将网络药理学、生物信息学、转录组学等现代技术手段相结合, 根据疾病与通路、药物之间的关系, 深入研究其作用靶点, 探究具体的作用机制, 为中药治疗 RF 创造广阔的研究前景。

参考文献:

- [1] YANG Y Q, TAN H B, ZHANG X Y, *et al.* The Chinese medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi capsule protects against renal injury and inflammation in mice with diabetic kidney disease [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292: e115—e165. 2022 - 03 - 03 [2024 - 05 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35247475/>.
- [2] 何石养, 李均. 羟苯磺酸钙治疗肾纤维化的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2023, 23(9): 774—778.
- [3] 刘平, 赵俊超, 李日光. 芍药苷药理作用及其机制研究进展[J]. 中医药导报, 2023, 29(8): 84—88.
- [4] 罗成, 叶远航, 柯佳. 中药基于 PI3K/AKT 信号通路治疗肺纤维化的研究进展[J/OL]. 沈阳药科大学学报, 2023. 2023 - 09 - 26 [2024 - 05 - 15]. <https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.0474>.
- [5] 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/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 112: e154—e700. 2023 - 02 - 04 [2024 - 05 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36774842/>.
- [6] 刘沛, 蒋宜伟, 周玉英, 等. Nrf2 调控网络与骨质疏松症的相关性及中医药干预研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(2): 240—245.
- [7] 田晓兵, 陈前琼, 杨静舒, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨细胞自噬对激素性股骨头缺血性坏死的作用机制研究进展[J]. 中医康复, 2024, 1(5): 38—42, 46.
- [8] 王婉婷, 许颖, 邵命海. 中药单体靶向 PI3K/Akt/mTOR 信号通路防治糖尿病肾病的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(10): 83—88.
- [9] 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, 19(5): 12—13.
- [10] KIM K C, LEE I K, KANG K A, *et al.* 7,8-dihydroxyflavone suppresses oxidative stress-induced base modification in DNA via induction of the repair enzyme 8-oxoguanine DNA glycosylase-1 [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2013: e863—e720. 2013 - 09 - 14 [2024 - 05 - 11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24151624/>.
- [11] LIANG S, WU Y S, LI D Y, *et al.* Autophagy and renal fibrosis [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 712—731.
- [12] 耿男, 庞燕, 张静雯, 等. PI3K/Akt 信号通路在肾缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(8): 1480—1486.
- [13] 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.
- [14] 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/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 112: e154—e700. 2023 - 02 - 04 [2024 - 05 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36774842/>.
- [15] DOU F, LIU Y, LIU L, *et al.* Aloe-emodin ameliorates renal fibrosis via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Rejuvenation Res*, 2019, 22(3): 218—229.
- [16] ZENG J, DOU Y, GUO J, *et al.* Paeoniflorin of Paeonia lactiflora prevents renal interstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction in mice [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(8—9): 753—759.

- [17] 赵世杰,王文荣,王婧一,等. 芍药苷对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2018,19(11):985—1038.
- [18] WANG X,JIANG L,LIU X Q,*et al.* Paeoniflorin binds to VEGFR2 to restore autophagy and inhibit apoptosis for podocyte protection in diabetic kidney disease through PI3K - AKT signaling pathway [J/OL]. *Phytomedicine*,2022,106:e154—e400. 2022 - 08 - 29 [2024 - 05 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36049428/>.
- [19] 孙韬,宋爽,陈磊,等. 芍药苷对 TGF - β 1 诱导的 HK - 2 细胞纤维化及 PI3K/AKT 通路的影响[J]. 河南医学高等专科学校学报,2023,35(6):611—616.
- [20] REISS A B,JACOB B,ZUBAIR A,*et al.* Fibrosis in chronic kidney disease:pathophysiology and therapeutic targets [J]. *J Clin Med*,2024,13(7):18—81.
- [21] MIRABITO COLAFELLA K M,BOVÉE D M,DANSER A H J. The renin - angiotensin - aldosterone system and its therapeutic targets [J/OL]. *Exp Eye Res*,2019,186:e107—e680. 2019 - 05 - 23 [2024 - 05 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129252/>.
- [22] HUANG L L,NIKOLIC - PATERSON D J,MA F Y,*et al.* Aldosterone induces kidney fibroblast proliferation *via* activation of growth factor receptors and PI3K/MAPK signalling [J]. *Nephron Exp Nephrol*,2012,120(4):115—122.
- [23] MAZZIERI A,PORCELLATI F,TIMIO F,*et al.* Molecular targets of novel therapeutics for diabetic kidney disease: A new era of nephro-protection [J]. *Int J Mol Sci*,2024,25(7):39—69.
- [24] BAKRIS G L,AGARWAL R,ANKER S D,*et al.* Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*,2020,383(23):2219—2229.
- [25] YASUDA H,ISOBE S. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*,2021,384(4):389.
- [26] NEWMAN D J,CRAGG G M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 [J]. *J Nat Prod*,2020,83(3):770—803.
- [27] LIN M Y,CHIU Y W,CHANG J S,*et al.* Association of prescribed Chinese herbal medicine use with risk of end - stage renal disease in patients with chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*,2015,88(6):1365—1373.
- [28] ZHENG Y,CAI G Y,HE L Q,*et al.* Efficacy and safety of niaoduoqing particles for delaying moderate - to - severe renal dysfunction: A randomized, double - blind, placebo - controlled, multicenter clinical study [J]. *Chin Med J (Engl)*,2017,130(20):2402—2409.
- [29] WANG X,YU S,JIA Q,*et al.* NiaoDuQing granules relieve chronic kidney disease symptoms by decreasing renal fibrosis and anemia [J]. *Oncotarget*,2017,8(34):55920—55937.
- [30] YAN G,WANG Y,HAN X,*et al.* A modern technology applied in traditional Chinese medicine: Progress and future of the nanotechnology in TCM [J]. *Dose Response*,2019,17(3):15593258—19872854.
- [31] KHAN T,GURAV P. PhytoNanotechnology: Enhancing delivery of plant based anti - cancer drugs [J]. *Front Pharmacol*,2018,2(9):1002.
- [32] SONG L,ZHANG W,TANG S Y,*et al.* Natural products in traditional Chinese medicine: Molecular mechanisms and therapeutic targets of renal fibrosis and state - of - the - art drug delivery systems [J/OL]. *Biomed Pharmacother*,2024,70:116—039. 2023 - 12 - 28 [2024 - 05 - 09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38157643/>.

(收稿日期 2024 - 06 - 10;本文编辑 戴荣源)

· 科学文摘 ·

识别帕金森病临床亚型中的遗传靶点优化药物治疗策略的研究

引自: KONG D,*et al.* Identifying genetic targets in clinical subtypes of Parkinson's disease for optimizing pharmacological treatment strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*,2024,9(1):320.

帕金森病(Parkinson's disease,PD)在临床上存在异质性,目前尚无有效的个性化治疗策略。北京协和医学院药物研究所 KONG 团队通过单侧立体定位注射 6 - OHDA 建立了 PD 亚型大鼠模型,然后对其行为数据进行聚类分析,结果发现:①大鼠血清神经丝轻链(neurofilament light chain,NfL)和尿酸(uric acid,UA)水平以及脑自主神经活动的改变与临床患者一致;②代谢组学结果显示,不同亚型 PD 大鼠和临床患者血清中有超过 70% 的代谢物呈现出一致的改变;③通过 RNA - seq 进行转录组学分析显示,PD 亚型的发展与神经递质基因表达的改变、中枢或周围神经系统神经元损伤以及脂质代谢有关;④根据亚型特异性差异表达基因确定了 25 种潜在的候选药物,其中,Alox15 抑制药黄芩素对混合型 PD 大鼠具有显著的疗效。

该研究提示:通过识别 PD 临床亚型中的遗传靶点,就有实现个体选择靶向治疗的可能性。

(戴荣源 摘录)