中药调控 mTOR 通路干预糖尿病肾病的机制*

杨璇[1]，李海婷[2]

1. 福建中医药大学，福建 福州 350100；2. 河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院，河南 洛阳 471002

摘要：糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病最常见且最严重的微血管并发症之一，已成为全球终末期肾病和慢性肾脏病的主要原因。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）相关信号通路在 DN 病理进程中发挥关键作用，被视为治疗该病的新型靶点。黄芪、姜黄素、糖肾宁、益肾化湿颗粒等中药，可通过调控 mTOR 信号通路延缓 DN 疾病进展，主要机制为调节自噬水平、抑制肾脏纤维化、抑制炎症反应及抗氧化应激等。但现有研究多聚焦于 mTORC1 通路及动物实验层面，对 mTORC2 的探讨较少，两者关联及其他信号通路的协同作用尚不明确；同时，中医辨证论治尚未形成统一标准，临床药物剂量、配伍及疗程缺乏明确规定。未来可加强大样本、多中心随机对照临床试验；深入探究 mTORC1 与 mTORC2 的交互机制及多靶点联合调控网络；建立统一的中医辨证分型及治疗规范，明确药物量效关系与配伍规律，以期为 DN 临床治疗提供新视角与新方法。

关键词：糖尿病肾病；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；信号通路；中医药

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.05.156

中图分类号：R259　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)05－1054－08

Action Mechanism of TCM Regulating mTOR Pathway to Intervene Diabetic Nephropathy

YANG Xuan[1]，LI Haiting[2]

1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine，Fuzhou Fujian China 350100；2. Luoyang Orthopedic Traumatological Hospital of Henan Province/Henan Provincial Orthopedic Hospital，Luoyang Henan China 471002

Abstract：Diabetic nephropathy（DN）is one of the most common and severe microvascular complications of diabetes and has become a leading cause of end－stage renal disease and chronic kidney disease worldwide. The mammalian target of rapamycin（mTOR）－related signaling pathway plays a key role in the pathological process of DN and is considered a novel target for treating the disease. Traditional Chinese medicines such as Astragalus，curcumin，Tangshenning and Yishen Huashi Granule can slow the progression of DN by regulating the mTOR signaling pathway. The main mechanisms include regulating autophagy levels，inhibiting renal fibrosis，suppressing inflammatory responses，and resisting oxidative stress. However，existing studies mainly focus on the mTORC1 pathway and animal experiments，with limited research on mTORC2. The relationship between the two and the synergistic effects with other signaling pathways remain unclear. Meanwhile，traditional Chinese medicine syndrome differentiation and treatment have not yet formed unified standards，and clinical drug dosages，combinations，and treatment courses lack clear regulations. Future efforts should focus on large－sample，multicenter，randomized controlled clinical trials，in－depth exploration of the interaction mechanisms between mTORC1 and mTORC2 and the multi－target combined regulatory networks，establishing unified standards for traditional Chinese medicine syndrome classification and treatment，and clarifying dose－effect relationships and combination rules，with the aim of providing new perspectives and methods for the clinical treatment of DN.

Key words：diabetic nephropathy；mammalian target of rapamycin；signaling pathway；traditional Chinese medicine

---

* **基金项目**：洛阳市公益性行业医疗卫生专项项目（2202011A）

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是糖尿病最常见和最严重的微血管并发症之一,以持续性蛋白尿排泄增加,伴或不伴肾小球滤过率下降为主要临床表现[1]。据国际糖尿病联盟(IDF)发布的第 8 版糖尿病地图,全球约 4.63 亿例糖尿病患者,其中我国已超过 1 亿例,位居全球首位[2]。既往研究显示,全球约 30% ~40% 的糖尿病患者会随疾病迁延发展为糖尿病肾病,伴有终末期肾病的患者 5 年生存率低于 20%[3],不仅为患者和家庭带来了巨大压力,也给社会造成沉重的经济负担。DN 发病机制复杂多变,现代临床医学主要通过降低血糖、血压等代谢因素或控制饮食、调整血脂水平等措施进行干预,这些方法虽能在一定程度上延缓 DN 进展,但临床治疗效果并不理想[4]。近年来,中医药在改善 DN 症状、预防疾病进展等方面取得了较好的疗效[5]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)处于多个信号通路的核心位置,在多种生理病理过程中发挥作用,与 DN 的发生密切相关,已逐渐成为研究热点。以往中药基于 mTOR 通路干预 DN 的研究多侧重于药物总结,而较少深入探讨疾病机制。因此,本文就近年来中药通过调控 mTOR 信号通路治疗 DN 的机制作一全面概述,旨在为 DN 的治疗提供更为详细的参考依据。

1　mTOR 结构与通路激活

mTOR 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的一种,由两种不同的复合物组成,分别是 mTORC1 和 mTORC2。这两种复合物各自包含不同的骨架蛋白 raptor 及 rictor,使得 mTOR 能够连接到不同的信号通路。mTORC1 上游信号主要包括 PI3K - AKT - TSC1/2 - Rheb - mTORC1[6]和 AMPK - TSC1/2 - mTORC1[7],下游特征信号分子包括 4E 结合蛋白 - 1(eIF4E - binding protein 1,4E - BP1)以及核糖体蛋白 S6 激酶 1(ribosomal protein s6 kinase 1,S6K1)[8]。其中,PI3K - AKT - TSC1/2 - Rheb - mTORC1 通路通过蛋白激酶 B(protein kinase B,AKT)磷酸化脯氨酸富集蛋白 40(prolin - rich AKT substrate of 40 kDa,PRAS40)直接激活 mTORC1[9],或磷酸化下游结节性硬化症 2(tuberous sclerosis complex 2,TSC2)抑制结节性硬化症 1/2(tuberous sclerosis complex 1/2,TSC1/TSC2)复合物的功能,导致脑富集 Ras 同源蛋白(ras homolog enriched in brain,Rheb)的活化态积累,间接激活 mTORC1。而 LKB1 - AMPK - TSC1/2 - mTORC1 通路可通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMP - activated protein kinase,AMPK)磷酸化 TSC2,增强 TSC1/TSC2 对 Rheb 的负调控,间接抑制 mTORC1 活性;此外,AMPK 还能通过磷酸化 Raptor 蛋白直接抑制 mTORC1。mTORC1 对雷帕霉素敏感,也是目前研究 mTOR 抑制剂的主要靶点[10],主要在调节细胞生长、蛋白质合成、抑制自噬、溶酶体生物合成中起作用,是整个信号通路的核心[11]。与 mTORC1 相比,mTORC2 的上游信号分子尚不完全清楚,代表性下游底物主要是 AKT、蛋白激酶 C - α(protein kinase Cα,PKCα)、糖皮质激素调节激酶 - 1(glucocorticoid - regulated kinase 1,SGK - 1),集中表现为控制细胞增殖和存活[12]。

2　中医对 DN 的认识

中医学中没有糖尿病肾病的确切病名,众医家多将该病归于“消渴”“水肿”“眩晕”“虚劳”等范畴。中医认为,本病主要病机为气阴两虚、湿热内蕴、脾肾亏虚及痰瘀互结,其中虚、浊、瘀贯穿疾病始终。临床上中医对 DN 的治疗以补脾肾为主,辅以活血化瘀、益气、祛浊、除湿之法。目前,中药因个体化治疗、温和安全、疗效显著等特点,在 DN 治疗中具有显著优势,根据药理作用可分为益气补肝类、清热解毒类及活血化瘀类。

3　中药基于 mTOR 通路对 DN 的调控

3.1　调节自噬水平　自噬作为一种高度保守的溶酶体降解途径,是维持细胞内部稳态的重要调控机制。自噬对机体具有双向调节作用:一方面,自噬功能不足会影响 DN 的多个环节,如上皮 - 间充质转化(epithelial - mesenchymal transition,EMT)、细胞外基质(extracellular matrix,ECM)沉积、肾小球硬化和高滤过[13];同时,由于细胞稳态被破坏,炎性细胞因子浸润受损肾脏组织,进而加速肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis,RIF)[14];另一方面,持续激活的自噬反而会导致自噬水平下降,进一步加重细胞损伤[15]。葡萄糖在启动自噬通路中起重要作用,持续高血糖可抑制或激活 AMPK,PI3K/AKT 信号是诱

导或抑制自噬活性的关键[16]。在营养充足状态下，PI3K/AKT 主要通过激活 mTORC1，抑制自噬活化激酶 1（uncoordinated－51 like kinase 1，ULK1）和自噬相关蛋白 13（autophagy－related protein 13，ATG13）的磷酸化，影响 ULK1－ULK2 复合物形成，进而抑制细胞自噬，是自噬的负调节剂[17-18]；在饥饿状态下，激活的 AMPK 可通过抑制 mTORC1 促进自噬，被视为自噬的正调节剂[19]。总之，细胞内自噬水平过高或过低均会导致相应临床症状，通过干预 mTOR 信号通路探寻自噬平衡点，有助于减轻自噬水平不稳所致的病理损害，是治疗 DN 的潜在靶点之一。

3.1.1　单味中药　紫苏叶属于唇形科紫苏属植物，具有清热解毒、健脾开胃、疏肝解郁之功效。研究发现，紫苏叶有效成分能够抑制氧化应激反应，调节血脂代谢紊乱，具有较好的抗糖尿病作用[20]。薛剑等[21]研究发现，紫苏叶提取物可通过调控 Sesn2/AMPK/mTOR 通路，上调自噬相关蛋白 LC3－Ⅱ的表达，进而激活自噬，改善模型组大鼠的肾功能。黄芪性味甘苦，入脾、肺经，具有益气补虚、利水除湿之效，可通过抑制炎症、氧化应激反应及调节自噬等发挥治疗 DN 的作用[22]。姚琼等[23]研究发现，黄芪可上调足细胞标志蛋白 Nephrin 的表达，减少蛋白尿的产生，同时通过抑制 AKT/mTOR 信号通路调控自噬，改善 DN 大鼠的肾功能，减少蛋白尿。

3.1.2　中药单体及中药提取物　白花丹素是一种源自药用植物白花丹根的醌类成分，能通过抑制炎症、氧化应激反应发挥在 DN 中的肾脏保护作用[24]。李明霞等[25]研究发现，白花丹素可上调模型组大鼠抗凋亡蛋白 Bcl－2 及 Nephrin、WT－1 的表达，下调促凋亡蛋白 Caspase－3、Bax 的表达，其机制是通过抑制 mTOR/p70S6K/4EBP1 通路提高自噬水平，进而抑制凋亡，保护肾脏功能。姜黄素是中药姜黄的主要活性成分之一，在 DN 的治疗中具有抗炎、抗氧化、抑制肾脏纤维化等作用，同时可通过调控自噬相关分子和信号通路激活自噬，改善 DN 肾组织损伤[26]。研究表明，姜黄素能够通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路，上调 MPC5 细胞中 LC3 蛋白的表达，从而提高足细胞自噬；此外，它还增加了 E－钙黏蛋白的表达，下调了间充质细胞表型标志物波形蛋白和 TWIST1 的水平，起到缓解足细胞损伤和 EMT、改善肾功能的作用[27]。

3.1.3　中药复方及中成药　基于“肾痿”理论组方的糖肾宁由黄芪、大黄、川芎等药物组成，具有益气固肾、化瘀通络之功效，是治疗 DN 安全有效的药物。前期研究证实，糖肾宁可有效改善 DN 患者的肾纤维化和肾功能，减少 24 小时尿蛋白定量，缓解患者临床症状[28]。Xu 等[29]研究发现，糖肾宁能够通过抑制 mTORC1 通路，调控其下游靶点 P70S6K 及 4EBP1，恢复足细胞自噬，减少高糖诱导的足细胞损伤。益气活血方由黄芪、党参、川芎等多味中药组成，有益气养阴、活血化瘀之效。现代药理学研究表明，益气活血方能通过多成分、多靶点调节胰岛素抵抗、炎症反应与细胞自噬等机制治疗 DN[30]。Chen 等[31]研究发现，益气活血方能降解晚期糖基化终末产物（advanced glycation endproducts，AGEs），显著改善 DN 大鼠肾脏损伤，同时使小鼠体内 p－AKT 和 LC3 蛋白水平升高，mTOR 和 S6K1 表达降低，表明其是通过调节 mTOR/S6K1/LC3 信号通路促进足细胞自噬，发挥肾保护作用。丹蛭降糖胶囊由太子参、菟丝子、泽泻等 6 味中药组成，诸药合用有养阴活血之效。有研究发现，给予 DN 模型组大鼠丹蛭降糖胶囊治疗后，其血糖水平、肾组织损伤、炎症因子水平得到明显改善[32]。尹昀东等[33]研究发现，丹蛭降糖胶囊呈剂量依赖性地增加 Beclin1 表达及 LC3Ⅱ/LC3Ⅰ比值，上调 Nephrin 表达水平，下调 p－mTOR、p－S6K1 表达，表明其是通过抑制 mTOR/S6K1 信号通路激活自噬，进而降低蛋白尿，减缓肾小球 ECM 沉积，发挥保护足细胞的作用。

3.2　抑制肾脏纤维化　RIF 是 DN 的主要病理改变[34]，在 DN 中，肾小管上皮－间质转化、炎症反应、氧化应激反应等多种因素刺激 ECM 沉积、间质细胞增殖等，最终导致 RIF 的发生和肾小球硬化[35]。RIF 是 DN 最终病理结果，代表着疾病已发展到终末期，是 DN 患者死亡的主要因素。转化生长因子－β1（transforming growth factor beta 1，TGF－β1）是导致肾间质纤维化的重要细胞因子之一。过量活性氧（reactive oxygen species，ROS）可引起 TGF－β1 表达增加，进而激活 TGF－β1/PI3K/AKT/mTOR 通路，导致 EMT 发生，加速肾纤维化[36]。雷帕霉素被广泛认为是 mTOR 抑制剂，黄乔木等[37]发现，雷帕霉素靶向作用于 mTOR 可以降低足细胞内 mTOR

和 S6K1 蛋白的表达，进而抑制细胞的迁移、侵入、上皮－间充质的转变过程，起到保护足细胞的效果。因此，抑制 mTOR 信号通路的激活是延缓 DN 患者肾脏纤维化和疾病进程是治疗的重要环节。

3.2.1　中药单体及中药提取物　蛇床子素是从中药蛇床子中提取的主要活性成分，可有效改善 DN 诱导的肾间质纤维化，可能成为防治 DN 相关肾脏损伤的潜在药物[38]。王晓伟等[39]研究发现，蛇床子素能降低 DN 模型组大鼠尿微量白蛋白，减轻肾组织病理损伤，同时检测到 PI3K、AKT、肾脏Ⅳ型胶原蛋白、FN 水平均降低，MMP－9 表达升高，表明其通过调控 PI3K/AKT/mTOR 通路，发挥减轻肾间质纤维化、保护肾脏的作用。二氢杨梅素是一种黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化、调节糖脂代谢等多种药理活性，被广泛用于糖尿病及其并发症、癌症、肾损伤等疾病的治疗[40]。Guo 等[41]研究表明，二氢杨梅素不仅能够下调高糖（high glucose，HG）诱导的ColⅣ、α－平滑肌肌动蛋白水平以减缓肾小球硬化和 RIF 的发生发展，还能通过抑制 p－PI3K、p－AKT 和 p－mTOR 的表达，调控自噬相关分子的表达以激活自噬，降低 DN 中 RIF 的程度。

3.2.2　中药复方及中成药　温补固肾方是一种中药方剂，药物组成包括芡实、党参、菟丝子等 8 味中药，用于温补肾阳，固肾止遗。现代药理学研究发现，温补固肾方能通过多成分、多靶点调控细胞凋亡及炎症性细胞因子发挥对 DN 的治疗作用[42]。禹静等[16]研究发现，温补固肾方可上调 E 型钙黏附蛋白表达，下调 α－SMA 表达，且自噬标志性蛋白 LC3－Ⅱ/LC3－Ⅰ比值和 p－AMPK/AMPK 显著升高，p－mTOR/mTOR 降低，表明温补固肾方可通过调控 AMPK/mTOR 信号通路的激活诱导细胞自噬，进而抑制糖尿病大鼠肾纤维化。

3.3　抑制炎症反应　炎症是 DN 进展过程中的核心环节，各种炎症因子如白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）、肿瘤坏死因子 α（tumour necrosis factor－α，TNF－α）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等，在 DN 发展中发挥着关键作用，加速了疾病的发展。一方面，上调的炎症因子通过升高自由基水平加剧炎症，部分炎症因子还能趋化炎症细胞或激活相关信号通路，进一步分泌其他炎症介质，形成炎症损伤的恶性循环[43－44]；另一方面，这些炎症因子直接损害肾脏，促进肾脏上皮间质过程的转化，导致 ECM 积累，最终加速肾小球硬化[45]。mTOR 信号通路对炎症因子的分泌具有调控作用。宋艳霞等[46]研究发现，抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可显著减少 TNF－α 诱导的 IL－6 及 VEGF 合成与分泌。曾艳等[47]研究发现，给予模型组大鼠 mTOR 阻断剂后，可能通过 mTORC2 通路减少 Treg 细胞数量和 TGF－β 等多种细胞因子的水平，进而有效降低 IL－6、IL－17 等炎症因子的分泌，缓解肾脏损害程度。上述研究提示，mTOR 与炎症密切相关，可促进 DN 的发展进程。

3.3.1　单味中药　红豆杉味苦、性辛，有利水消肿、活血化瘀之功效。研究发现红豆杉具有改善 DN 大鼠肾功能、降低血糖、减少蛋白尿的作用[48]。熊艳文等[49]研究发现，红豆杉能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路降低 VCAM－1 和 PAI－1 蛋白表达，发挥抗炎和抗肾脏纤维化的作用，改善 DN 大鼠肾脏功能。此外，红豆杉还可降低总胆固醇 TC、TG、LDL 的含量，进而改善 DN 大鼠的血脂水平。

3.3.2　中药单体及中药提取物　灵芝多糖是从灵芝蘑菇中提取的一种有效成分，具有抗氧化、免疫调节和抗炎等作用，用于各种急性肾损伤、慢性肾脏病、DN 等肾脏疾病的治疗[50]。Hu 等[51]研究发现灵芝多糖不仅可以抑制 IL－6、IL－1β 和 TNF－α 等多种炎症因子，改善细胞坏死和肾小球结构，还可以降低 p－PI3K、p－AKT、p－mTOR 和 p62 表达，上调自噬标志蛋白 LC3B 的表达水平和 LC3B－Ⅱ/LC3B－Ⅰ的比值，激活足细胞自噬，进而减少炎症的发生，改善肾功能。桔梗皂苷是一种从桔梗中提取的天然有效成分，具有预防和治疗 DN 的潜力[52]。吴浩等[53]研究发现，桔梗皂苷可通过调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路下调 TNF－α、IL－6 和 IL－1β 表达水平，增加氧化终产物 MDA 含量，同时降低氧自由基清除剂 SOD 和 GSH－Px 活性，发挥抗炎、抗氧化应激作用，进而改善 DN 肾组织病理损伤，调控血脂异常。

3.4　抗氧化应激作用　氧化应激是 DN 的重要发病机制。当机体在持续高血糖不良环境刺激下，体内产生的大量 ROS 基团使细胞内氧化还原平衡被破坏，引发一系列的氧自由基反应，加重肾脏损害[54－55]。此外，ROS 基团的过量产生还会激活白

细胞介素 -1β(interleukin-1β,IL-1β)、白细胞介素-18(interleukin-18,IL-18)在内的多种炎症因子,引起炎症反应[56]。如果能够减少此过程中产生的过量 ROS,则可预防上述所有过程。因此探究 mTOR 与氧化应激导致糖尿病肾病的关联尤为重要。Lu 等[28]研究表明,高糖诱导下的过量 ROS 会通过激活 TGF-β1/PI3K/AKT/mTOR 通路参与氧化应激反应,导致 DN 中 EMT 的发生并加速肾纤维化。

高良姜素是中药高良姜的主要活性成分,能够改善肾功能、抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,被视为治疗 DN 的潜在药物[57]。Liao 等[58]研究发现,高良姜素不仅可降低 ROS 含量和 MDA 水平,增强 SOD 活性,还可下调 p-AKT 和 p-mTOR 的表达,进而减轻 HG 诱导的肾小管上皮细胞氧化应激损伤,起到保护肾脏的作用。薯蓣皂苷属于甾体皂苷化合物,现代药理学研究发现薯蓣皂苷在糖尿病及其并发症的治疗中展现出较高的活性[59]。Zhong 等[60]研究发现,薯蓣皂苷能通过调节 AMPK/mTOR 信号通路,下调 Bax、CytC、Apaf-1 等因子的表达水平,抑制线粒体和内质网应激介导的细胞凋亡。此外,薯蓣皂苷还可降低 O^{2-} 和 H_2O_2 水平,上调抗氧化酶 SOD、CAT 活性,下调 MDA 水平,改善 DN 小鼠氧化应激反应。岩白菜素是中药岩白菜的主要药效成分,具有改善肝肾功能、抗氧化等多种作用,可作为 2 型 DN 的有效治疗方法[61]。Qiao 等[62]研究发现,岩白菜素可降低细胞内 O^{2-} 和 H_2O_2 水平,增加 HG 处理的肾小球系膜细胞中抗氧化酶的活性,从而发挥氧化应激作用,缓解肾小球系膜 ECM 的产生及肾脏纤维化改变,主要是通过抑制 mTOR/β-TrcP/Nrf2 通路实现的。

3.5　调节糖脂代谢紊乱　高糖环境是肾脏病变的根本因素。持续高血糖导致大量 AGEs 累积,引发炎症细胞浸润、氧化应激、ECM 沉积等多种病理反应,损伤肾小球滤过膜功能和肾脏细胞,进而促进肾小球硬化和 RIF 的发生[63]。此外,高血糖环境还可诱发脂代谢紊乱,加速肾功能下降[64]。因此,控制血糖和血脂是治疗糖尿病肾病的关键之一。良好的血糖和血脂控制有助于减缓肾功能衰竭进展,降低糖尿病肾病的患病率和病死率。

3.5.1　中药单体及中药提取物　中药石斛有滋阴补肾之效,石斛碱是石斛所含的主要有效成分之一,具有降血糖、抗炎、抗纤维化等作用,被证实可用于 DN 的治疗[65]。樊小宝等[66]研究表明,石斛碱能通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,降低 DN 组小鼠的血糖、血脂及 UMA 水平,发挥肾保护作用。番石榴叶总三萜是从番石榴叶中提取的有效成分,有研究证实其可降低 DN 大鼠的血糖和血脂,改善肾功能,发挥治疗 DN 的作用[67]。葛文俊等[68]研究发现,番石榴叶总三萜可通过抑制 mTOR/S6K1 通路,上调自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 和足细胞标志物 Nephrin 的表达,从而起到保护足细胞、改善肾功能和降血糖的作用。

3.5.2　中药复方及中成药　益肾化湿颗粒源自“升阳益胃汤”,由陈皮、黄芪、柴胡等 16 种中药组成,具有滋补肾气、利水消肿之功效。研究证实其能降低血压,改善肾脏纤维化及肾功能,提高治疗 DN 的临床疗效[69]。Zhao 等[70]研究发现,益肾化湿颗粒可显著抑制 PI3K/AKT/mTOR 的表达和磷酸化,下调 ALT、AST、TC、TG、LDL-C 水平,同时上调 HDL-C 水平,表明其是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控肠-肝轴参与的 DN 的脂质代谢紊乱。

4　总结与展望

mTOR 处于复杂信号网络的核心位置,深入了解 mTOR 相关信号通路有助于推进治疗 DN 药物的研发,延缓其向终末期肾病进展,进而提高 DN 患者的生存质量并延长生存时间。中医药历史源远流长,在治疗 DN 方面具有显著优势,如缓解临床症状、改善肾功能、提高患者生活质量等,且安全性较好,因此适当采用中医药进行疾病干预十分必要。

本文综述了传统中医药基于 mTOR 信号通路治疗 DN 的机制,发现其干预 DN 的病理过程并非独立存在,而是相互交叉、互为因果。同时,现有研究存在以下不足之处:(1)中医药通过抑制 mTOR 相关信号通路减缓 DN 发展的研究多集中于动物实验层面,尚需开展大量随机对照研究,为临床实践提供科学依据;(2)尽管现代临床医学研究与中医学传统理论均证实中医药治疗 DN 具有显著效果,但 DN 的发病机制仍有诸多未明之处,且中医辨证论治尚未形成统一标准,临床实践中对药物剂量、配伍

及其制剂用量与疗程尚无明确规定;(3)目前对 DN 的机制研究多聚焦于 mTORC1,对 mTORC2 的探讨相对较少,mTORC1 与 mTORC2 之间是否存在关联,或 mTOR 信号通路是否与其他信号通路联合多靶点调控 DN,均是值得深入探究的问题。

参考文献:

[1]中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315 - 409.

[2]SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country - level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract,2022,183:109119.

[3]ZHANG X X, KONG J, YUN K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a meta - analysis of observational studies[J]. J Diabetes Res,2020,2020:2315607.

[4]谭莹,余江毅. 基于“气虚生毒”学说辨治糖尿病肾病[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(11):109 - 113.

[5]李红典,董少宁,刘亚,等. 基于补肾活血法的中西医结合治疗糖尿病肾病有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中草药,2022,53(6):1810 - 1821.

[6]YANG H R, YU Z S, CHEN X Z, et al. Structural insights into TSC complex assembly and GAP activity on Rheb[J]. Nat Commun,2021,12(1):339.

[7]VAN NOSTRAND J L, HELLBERG K, LUO E C, et al. AMPK regulation of Raptor and TSC2 mediate metformin effects on transcriptional control of anabolism and inflammation[J]. Genes Dev,2020,34(19):1330 - 1344.

[8]常帅,徐晓琴,相华,等. 雷公藤多苷通过 Akt/mTOR 信号通路对糖尿病肾病小鼠肾损伤的影响[J]. 河北医药,2021,43(1):25 - 29.

[9]吴子鑫,吴申伟. PI3K/AKT/mTOR 信号通路及其与乳腺癌关系的研究进展[J]. 山东医药,2020,60(16):107 - 110.

[10]郑珮怡,张馨月,李思雨,等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨中医药防治乳腺癌的研究进展[J]. 西部中医药,2024,37(2):136 - 140.

[11]UNNI N, ARTEAGA C L. Is dual mTORC1 and mTORC2 therapeutic blockade clinically feasible in cancer? [J]. JAMA Oncol,2019,5(11):1564 - 1565.

[12]BAFFI T R, LORDEN G, WOZNIAK J M, et al. mTORC2 controls the activity of PKC and Akt by phosphorylating a conserved TOR interaction motif[J]. Sci Signal,2021,14(678):eabe4509.

[13]王宇阳,张浩军,路晓光,等. 自噬在糖尿病肾病中的作用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(4):364 - 368.

[14]李建省,王英明,闫燕顺,等. 自噬在肾间质纤维化中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(19):274 - 282.

[15]罗珊,宋立群,代丽娟,等. 中医药在肾间质纤维化中自噬相关机制研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(2):98 - 103.

[16]禹静,刘续春,李振华. 基于 AMPK/mTOR 通路介导的自噬探讨温补固肾方对糖尿病肾纤维化的影响[J]. 中医药信息,2023,40(10):14 - 21,26.

[17]DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy - related pathways in cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2023,24(8):560 - 575.

[18]ZHANG Y X, WANG Y W, LUO M Y, 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.

[19]SONG P N, CHEN Y Y, LIU Z W, et al. LncRNA MALAT1 aggravates renal tubular injury via activating LIN28A and the Nox4/AMPK/mTOR signaling axis in diabetic nephropathy[J]. Front Endocrinol,2022,13:895360.

[20]孙广平,袁丽,方晓琳,等. 紫苏叶多糖改善 2 型糖尿病大鼠肝损伤的作用及机制研究[J]. 中药材,2020,43(11):2799 - 2802.

[21]薛剑,乔晨. 紫苏叶提取物通过 AMPK/mTOR 自噬信号通路改善糖尿病肾病大鼠肾脏损伤研究[J]. 中医药学报,2023,51(9):18 - 22.

[22]GUO M F, DAI Y J, GAO J R, et al. Uncovering the mechanism of Astragalus membranaceus in the treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology[J]. J Diabetes Res,2020,2020:5947304.

[23]姚琼,叶太生,张莹雯,等. 基于网络药理学及 Akt1/mTOR 自噬通路探讨黄芪减少糖尿病肾病蛋白尿的作用机制[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2021,23(8):2699 - 2710.

[24]高晓卫,刘迎迎,于潇,等. 白花丹素介导 sirt1 - FOXO1 通路对糖尿病肾病大鼠氧化应激损伤的影响[J]. 中国老年学杂志,2024,44(1):170 - 174.

[25]李明霞,杨谦,王晓玲,等. 基于 mTOR/p70S6K/4EBP1 通路探讨白花丹素对糖尿病肾病大鼠足细胞凋亡的影响[J]. 中药药理与临床,2023,39(4):33 - 40.

[26]ZHU X Y, XU X L, DU C G, et al. An examination of the

protective effects and molecular mechanisms of curcumin, a polyphenol curcuminoid in diabetic nephropathy[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113438.

[27] TU Q D, LI Y W, 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.

[28] LIANG J J, HE J X, GAO Y B, et al. Exploring the potential mechanism of Tang – Shen – Ning decoction against diabetic nephropathy based on the combination of network pharmacology and experimental validation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 1025053.

[29] XU J Y, SHAN X M, CHEN C W, et al. Tangshenning attenuates high glucose – induced podocyte injury via restoring autophagy activity through inhibiting mTORC1 activation[J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 1610416.

[30] 卢洪梅, 钟月圆, 罗怡钰, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨益气活血方治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 西部医学, 2023, 35(6): 799 – 804, 811.

[31] CHEN L, DAI L H, 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.

[32] XIE J, ZHENG B I, WANG S H, et al. Danzhi Jiangtang capsule reduces renal injury in rats with diabetes induced by high fat diet and streptozotocin downregulating toll – like receptor 4 – nuclear factor – κB pathway and apoptosis[J]. J Tradit Chin Med, 2023, 43(2): 312 – 321.

[33] 尹昀东, 方朝晖, 尤良震. 丹蛭降糖胶囊通过 mTOR/S6K1 信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 189 – 195.

[34] ZHANG Y Q, JIN D, KANG X M, et al. Signaling pathways involved in diabetic renal fibrosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 696542.

[35] 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.

[36] LU Q, WANG W W, ZHANG M Z, et al. ROS induces epithelial – mesenchymal transition via the TGF – β1/PI3K/Akt/mTOR pathway in diabetic nephropathy[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 835 – 846.

[37] 黄乔木, 何艳. 雷帕霉素对糖尿病肾病大鼠足细胞生物学行为及 mTOR 信号通路的影响[J]. 生物技术进展, 2022, 12(3): 460 – 466.

[38] 黄倩, 郑丹丹, 黄秋虹, 等. 蛇床子素对糖尿病肾病模型小鼠肾间质纤维化的预防作用[J]. 中国药房, 2022, 33(22): 2719 – 2723.

[39] 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.

[40] WANG Y R, WANG J M, XIANG H J, et al. Recent update on application of dihydromyricetin in metabolic related diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 148: 112771.

[41] GUO L M, TAN K B, LUO Q, et al. Dihydromyricetin promotes autophagy and attenuates renal interstitial fibrosis by regulating miR – 155 – 5p/PTEN signaling in diabetic nephropathy[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2020, 20(3): 372 – 380.

[42] 禹静, 刘续春, 李振华. 基于网络药理学探究温补固肾方治疗糖尿病肾病的作用机制及实验验证[J]. 中医药信息, 2022, 39(12): 27 – 34.

[43] 孙淑萍, 杜云艳, 李胜利, 等. 中药主要抗炎机制研究进展[J]. 通化师范学院学报, 2021, 42(4): 78 – 84.

[44] 郑晓枫, 马新宇, 于开锋. 造影剂肾病发病机制及中医药防治研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(3): 169 – 172.

[45] RAYEGO – MATEOS S, MORGADO – PASCUAL J L, OPAZO – RIOS L, et al. Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3798.

[46] 宋艳霞, 张妮, 苏州. 雷帕霉素对 HaCaT 细胞 IL – 6、CXCL8 及 VEGF 表达的影响及其与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的关联[J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51(1): 3 – 7.

[47] 曾艳, 赵青, 周静, 等. mTORC2 通路调控 CD4 + CD25highTreg 在糖尿病肾病大鼠中的研究[J]. 福建医科大学学报, 2019, 53(3): 152 – 157.

[48] 熊艳文, 李梦可, 周平乐, 等. 红豆杉对糖尿病肾病大鼠肾功能的影响[J]. 贵州医药, 2021, 45(12): 1851 – 1852.

[49] 熊艳文, 蔡振, 丁阳, 等. 红豆杉对糖尿病肾病模型大鼠 PI3K/Akt 信号通路的干预作用[J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(8): 997 – 1002.

[50] GENG X Q, ZHONG D D, SU L M, et al. Preventive and therapeutic effect of Ganoderma lucidum on kidney injuries and diseases[J]. Adv Pharmacol, 2020, 87: 257 – 276.

[51] 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.
[52]SHEN Q,QI S M,ZHANG J T,et al. Platycodin D inhibits HFD/STZ – induced diabetic nephropathy via inflammatory and apoptotic signaling pathways in C57BL/6 mice[J]. J Ethnopharmacol,2023,314:116596.
[53]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.
[54]陈冉,杨金月,于国泳. 中药基于抗氧化应激及其下游相关因子延缓糖尿病肾病的研究进展[J]. 环球中医药,2022,15(8):1477 – 1485.
[55]罗永兰,周素娴. 氧化应激诱导糖尿病肾病的研究进展[J]. 慢性病学杂志,2022,23(10):1528 – 1530,1534.
[56]李佳佳,黄皓,陶立坚,等. 糖尿病肾病主要发病机制的研究进展[J]. 生命科学,2023,35(3):396 – 404.
[57]ALADAILEH S H,AL – SWAILMI F K,ABUKHALIL M H,et al. Galangin protects against oxidative damage and attenuates inflammation and apoptosis via modulation of NF – κB p65 and caspase – 3 signaling molecules in a rat model of diabetic nephropathy[J]. J Physiol Pharmacol,2021,72(1):26402.
[58]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,2021,10(3):551 – 560.
[59]苗常鑫,冷锦红. 薯蓣皂苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2024,42(11):113 – 118.
[60]ZHONG Y J,LIU J Y,SUN D J,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.
[61]QUAN Y H,SU P C,SHANGGUAN C H,et al. Bergenin ameliorates diabetic nephropathy in C57BL/6 J mice by TLR4/MyD88/NF – κB signalling pathway regulation[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2023,475:116633.
[62]QIAO S M,LIU R,LV C J,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.
[63]占志朋,谢席胜. 肾小管损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(3):277 – 279.
[64]陈馨韵,尹清华,付平. 脂代谢紊乱在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(9):771 – 778.
[65]陈玉凤,孔亚坤,李江雁,等. 石斛碱通过 miR – 499 – 5p 调控糖尿病肾病系膜细胞增殖、上皮间质转化和纤维化[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(2):211 – 215.
[66]樊小宝,丁通,孙燕,等. 石斛碱对糖尿病肾病大鼠 PI3K/Akt/Mtor 信号通路及足细胞功能障碍的影响[J]. 河北医药,2021,43(11):1631 – 1634,1639.
[67]饶姣雨,魏崧丞,王小康,等. 番石榴叶总三萜对糖尿病肾病大鼠肾损伤的改善作用及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(15):1617 – 1620.
[68]葛文俊,高小坤,毕光宇. 番石榴叶总三萜调控 mTOR/S6K1 通路减轻糖尿病肾病大鼠肾损害的实验研究[J]. 现代医学,2021,49(11):1282 – 1290.
[69]张小林. 益肾化湿颗粒治疗早期 2 型糖尿病肾病的临床效果[J]. 临床合理用药,2023,16(32):79 – 81,85.
[70]ZHAO T T,XIANG Q,LIE B F,et al. Yishen Huashi granule modulated lipid metabolism in diabetic nephropathy via PI3K/AKT/mTOR signaling pathways[J]. Heliyon,2023,9(3):e14171.

收稿日期:2025 – 11 – 17
作者简介:杨璇(2000 –),女,甘肃天水人,硕士研究生,研究方向:中药药理学。
通信作者:李海婷(1968 –),女,河南郑州人,医学硕士,主任护师,研究方向:老年膝关节与髋关节疾病的康复护理。E – mail:1372130667@ qq. com
编辑:吴楠