中药活性成分调控mTOR信号通路干预糖尿病肾病的研究进展Δ

贾慧雨[1*]，冯志海[2#]（1.河南中医药大学第一临床医学院，郑州 450046；2.河南中医药大学第一附属医院内分泌科，郑州 450003）

中图分类号 R285 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）13-1656-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.13.22

摘 要 糖尿病肾病（DN）是引起终末期肾病的主要病因之一，发病机制尚不完全清楚，目前认为与高糖条件下自噬紊乱、氧化应激、炎症反应等多种因素介导的肾脏损伤关系密切。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路是参与蛋白质合成及调节自噬过程的核心通路，在DN的发生发展中起着重要作用。近年来，中医药防治DN的研究取得了关键性进展。大量证据表明，中药活性成分可通过调节mTOR信号通路提高自噬水平，改善氧化应激和炎症反应，抑制细胞的凋亡及异常增殖，从而缓解足细胞损伤、肾小球基底膜增厚、系膜组织异常及肾小管功能障碍等肾脏病理改变，减少蛋白尿并改善肾功能，对延缓DN进展具有重要意义。本文系统总结了中药皂苷类、黄酮类、多酚类、生物碱类、萜类等活性成分通过mTOR信号通路干预DN的研究进展，可为进一步的基础研究和临床新药开发提供一定参考。

关键词 糖尿病肾病；中药活性成分；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；信号通路

Research progress of active ingredients of traditional Chinese medicine in the intervention of diabetic nephropathy by regulating mTOR signaling pathway

JIA Huiyu[1], FENG Zhihai[2] (1. First College of Clinical Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Dept. of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT Diabetic nephropathy (DN) has become one of the main causes of end-stage renal disease, and its pathogenesis is still unclear. Currently, it is believed to be closely related to kidney injury mediated by various factors such as autophagy disorder under the condition of high glucose, oxidative stress and inflammation. Mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway is crucial for protein synthesis and autophagy regulation, which plays an important role in the occurrence and development of DN. In recent years, the research on the prevention and treatment of DN with traditional Chinese medicine (TCM) has made important progress. Plenty of evidence has shown that the active ingredients of TCM can enhance autophagy, improve oxidative stress and inflammation, inhibit cell apoptosis and abnormal proliferation by regulating mTOR signaling pathway, so as to relieve pathological changes in the kidney such as podocyte injury, glomerular basement membrane thickening, mesangial tissue abnormalities and renal tubule dysfunction, thereby reducing proteinuria and improving renal function. All of the above are of great significance for delaying the progression of DN. This article systematically summarizes the research progress of saponins, flavonoids, polyphenols, alkaloids, terpenoids and other active ingredients of TCM intervening in DN through mTOR signaling pathway, in order to provide some reference for further basic research and the development of new drugs.

KEYWORDS diabetic nephropathy; active ingredients of traditional Chinese medicine; mammalian target of rapamycin; signaling pathway

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，以持续性的蛋白尿排泄增加，伴或不伴有肾小球滤过率下降为主要临床特征。随着糖尿病患病人数的不断增加，DN的患病率和发病率均急剧上升。据调查，我国约20%~40%的糖尿病患者合并有DN[1]。在全球范围内，DN已成为终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的主要病因之一，给公共卫生系统造成了巨大压力。目前，DN的发病机制尚不完全清楚，业内普遍认为与高糖状态下自噬失调、氧化应激、炎症反应等多种因素介导的肾脏损害关系密

Δ **基金项目** 河南省中医药科学研究专项课题（No.2021ZY2001）；河南省首批青苗人才培养项目（No.豫中医科教〔2018〕16号）

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向：中医药防治内分泌疾病。E-mail：j15225125367@163.com

通信作者 主任医师，硕士生导师。研究方向：中医药防治内分泌疾病。E-mail：13607649136@163.com

切[2]。西医治疗DN以控制血糖、血压和降低蛋白尿为主。但值得注意的是，严格控制血糖、血压虽可延缓DN进程，但仍无法阻止其进展为ESRD。同时，虽然减少蛋白尿的药物种类繁多，但其有效性和安全性尚需更充分的循证医学证据支持。因此，深入探索DN发病机制并积极寻找切实有效的治疗手段尤为必要。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，参与蛋白质合成并调节自噬，在细胞代谢、生长、应激等过程中具有重要地位。mTOR信号通路异常可对包括DN在内的多种肾脏疾病产生影响[3]。

近年来，中医药干预DN的相关研究进展迅速，其多靶点、多成分、多途径优势愈发受到关注。但中药及其复方成分复杂，干预DN的确切机制难以阐明。以中药活性成分为基点的研究有利于直观剖析中药活性成分干预DN的内在机制，亦可为阐释中药及其复方的作用增添证据。许多研究表明，中药活性成分可通过调控mTOR信号通路干预DN，这为DN的临床治疗开拓了广阔前景，但目前对此类研究尚缺乏系统性的归纳总结。鉴于此，本研究就近5年中药活性成分通过调控mTOR信号通路干预DN的现状作一综述，旨在宏观把握该领域内的前沿进展，为相关研究提供一定参考。

1 mTOR信号通路与DN的关联性

足细胞损伤是肾小球疾病的标志性事件。在DN早期，mTOR信号通路的激活促使足细胞肥大以适应肾小球高滤过状态，但代偿性肥大可加速足细胞丢失，进而形成足细胞肥大与丢失的恶性循环；同时，足细胞自噬通量下降也将造成肾功能进行性丧失[4]。此外，肾小球基底膜（glomerular basement membrane，GBM）厚度与蛋白尿及肾脏结局风险之间存在显著相关性，干预mTOR信号通路可减少肾脏组织胶原沉积，抑制GBM增厚和肾脏纤维化[5]。当DN进展至中晚期时，肾小球系膜细胞过度增殖、凋亡增加及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）累积均可直接加重蛋白尿和肾小球硬化程度，抑制mTOR信号通路的激活可减少氧化应激并提高自噬水平，从而阻止上述病变过程[6]。肾小管损伤在以往关于DN的研究中常被忽视，近年来研究发现肾小管损伤可独立甚至早于肾小球病变发生，而调节mTOR信号通路的表达可缓解肾小管上皮细胞损伤并抑制肾小管上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）[7]。可见，mTOR信号通路参与DN病变过程的多个环节，调控mTOR信号通路有望成为DN防治的关键切入点。

2 基于mTOR信号通路干预DN的中药活性成分

2.1 皂苷类成分

绞股蓝总皂苷可抑制高糖条件下小鼠足细胞中的mTOR/真核翻译起始因子4E结合蛋白1（eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1，4EBP1）/P70核糖体蛋白S6激酶（p70 ribosomal protein S6 kinase，P70S6K）信号通路，提高自噬水平和突触足蛋白synaptopodin的含量，从而缓解足细胞损伤[8]。黄芪甲苷可通过降低肾组织中肾酶含量从而抑制蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）及mTOR磷酸化，改善1型糖尿病小鼠肾脏肥大和肾小管损伤，并减少蛋白尿[9]。酸枣仁皂苷A和薯蓣皂苷均能抑制DN大鼠肾组织中的氧化应激和细胞凋亡，从而缓解肾损伤；该作用与其调节腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate activated protein kinase，AMPK）/mTOR信号通路，激活自噬和线粒体自噬有关[10-11]。知母皂苷元可通过激活AMPK/mTOR/UNC-51样激酶1（UNC-51-like kinase 1，ULK1）信号通路诱导的自噬来降低α-平滑肌肌动蛋白，Ⅰ、Ⅳ型胶原蛋白及纤连蛋白水平，抑制DN大鼠GBM增厚和ECM累积，减少蛋白尿并改善肾脏纤维化[12]。人参皂苷Rg_1可通过抑制mTOR/核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路，阻碍炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）激活，从而促进足细胞骨架重建，有效缓解足细胞损伤，进而明显改善DN大鼠肾功能[13]。桔梗皂苷D可减少DN大鼠肾组织中磷脂酰肌醇3激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/Akt/mTOR信号通路表达，从而抑制氧化应激和炎症反应诱导的GBM增厚和ECM增生，缓解肾小管损伤，减少蛋白尿，并改善糖脂代谢[14]。

2.2 黄酮类成分

高良姜素可通过抑制高糖条件下人肾小管上皮细胞中肾素、血管紧张素转换酶及血管紧张素受体1的表达来阻断Akt/mTOR通路，从而改善氧化应激诱导的肾小管上皮细胞凋亡[15]。二氢杨梅素可减轻DN大鼠肾组织和高糖诱导下大鼠肾小管上皮细胞的纤维化改变，其机制与抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路、增强自噬有关[16]。染料木黄酮能够降低高糖条件下小鼠足细胞中mTOR的磷酸化及蛋白表达水平，提高足细胞自噬水平及足细胞蛋白synaptopodin和nephrin的含量，从而改善足细胞损伤[17]。银杏素可调节高糖培养大鼠肾小球系膜细胞中的AMPK/mTOR信号通路，激活自噬，抑制细胞增殖，改善氧化应激和炎症反应，减少Ⅳ型胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白沉积，抑制肾小球ECM累积和肾

脏纤维化[18]。黄芩苷可呈浓度依赖性地抑制DN大鼠肾组织中PI3K/Akt/mTOR信号通路表达，提高抗氧化能力，降低氧化应激及炎症水平，维持足细胞蛋白稳态，从而抑制GBM增厚和肾小球萎缩，改善肾功能及糖脂代谢[19]。

2.3 多酚类成分

岩白菜素和白藜芦醇均可有效缓解肾小球系膜ECM累积及肾脏纤维化改变，其中岩白菜素通过抑制mTOR/β-转导重复相容蛋白（β-transduction repeat-containing protein，β-TrcP）信号通路、提高抗氧化酶活性、改善氧化应激来发挥上述作用[20]；白藜芦醇则通过调节AMPK/mTOR/ULK1信号通路表达、增加自噬蛋白含量、抑制细胞凋亡、改善胰岛素抵抗和脂代谢等多方面协同缓解DN[21]。芒果苷同样能通过增强AMPK/mTOR/ULK1信号通路介导的自噬来发挥肾脏保护作用并减少蛋白尿，其机制与改善足细胞损伤及ECM累积相关[22]。姜黄素能够抑制DN肾组织及足细胞中PI3K/Akt/mTOR通路，提高自噬及抗氧化应激水平，并显著增加肾脏上皮细胞表型标志物钙黏蛋白E的表达，降低间质细胞表型标志物波形蛋白水平[23—24]，从而缓解足细胞损伤和EMT，改善肾功能及肾脏纤维化。

2.4 生物碱类成分

小檗碱可抑制高糖诱导小鼠足细胞中mTOR/P70S6K/4EBP1信号通路，从而激活自噬并减少细胞凋亡，恢复足细胞活力[25]。川芎嗪可抑制DN大鼠肾组织中PI3K/Akt/mTOR信号通路，增加自噬蛋白轻链3含量，从而缓解肾小管损伤，减少肾小球系膜ECM累积和蛋白尿[26]。石斛碱可呈剂量依赖性地激活DN大鼠肾脏中的PI3K/Akt/mTOR信号通路，降低肿瘤坏死因子α、白细胞介素6水平及尿液中nephrin、足糖萼蛋白含量，从而减轻足细胞损伤并改善糖脂代谢[27]。上述研究表明，mTOR信号通路的激活也在一定程度上改善了DN，但是否存在其他通路与mTOR信号通路相互拮抗仍需进一步研究。

2.5 萜类成分

梓醇可下调小鼠肾组织及足细胞中mTOR信号通路的表达，促进转录因子EB核移位并抑制*Ras*基因家族成员A和细胞分裂周期蛋白42过度激活，增加足细胞自噬通量，并减少足细胞迁移，增强足细胞骨架稳定性，从而改善足细胞损伤[28]。番石榴叶总三萜通过抑制DN大鼠肾组织中mTOR/核糖体蛋白S6激酶1信号通路来提高自噬水平并增加nephrin蛋白含量，从而缓解足细胞损伤、GBM增厚及肾小管萎缩，改善血糖和肾功能[29]。青钱柳三萜酸可通过调控DN大鼠肾组织及高糖处理的人肾小管上皮细胞中AMPK/mTOR信号通路来提高自噬水平并抑制细胞凋亡，从而发挥抑制肾脏纤维化、减少蛋白尿、改善肾功能的作用[30]。Chen等[31]研究发现，齐墩果酸可通过逆转高糖诱导下大鼠肾小管上皮细胞中微小核糖核酸（micro-ribonucleic acid，miRNA）-142-5p的过表达及其下游靶点磷酸酯酶与张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）的下调，抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路，从而促进自噬并抑制肾脏纤维化。

2.6 其他

Hu等[32]研究发现，灵芝多糖可通过抑制DN大鼠肾组织中的PI3K/Akt/mTOR信号通路来激活自噬，减少细胞凋亡和炎症反应，从而明显改善大鼠肾功能，缓解其肾组织病理损伤，同时降低其血糖水平。熊果苷可通过上调高糖诱导下人肾小管上皮细胞中miRNA-27a的表达来阻断c-Jun氨基末端激酶和mTOR信号通路，抑制细胞凋亡和过度自噬，从而缓解肾组织细胞损伤[33]，但这2条通路之间是否存在干扰有待深入探究。多项实验表明，雷公藤多苷可抑制DN动物肾组织或足细胞中Akt/mTOR信号通路的表达，增加自噬蛋白、抗氧化能力及减少EMT诱导因子表达，从而抑制足细胞EMT及凋亡，缓解肾小球系膜细胞增殖和肾小管损伤，改善糖脂代谢和肾功能[34—36]。大黄素能明显改善DN动物足细胞损伤，减少蛋白尿并抑制肾脏纤维化，这可能与其调节AMPK/mTOR信号通路、提高自噬水平、促进足细胞蛋白表达、抑制细胞凋亡密切相关[37—38]。萝卜硫素被证实可同时调节AMPK/mTOR与PI3K/Akt/mTOR 2条信号通路，从而抑制肾小管上皮细胞凋亡并提高其存活率，改善肾小管损伤[39]。三七素可通过调节AMPK/mTOR信号通路介导的自噬、氧化应激及细胞凋亡来改善DN大鼠肾纤维化和肾小管损伤[40]。

3 结语

随着现代药理研究的深入，中医药防治DN的独特优势逐渐被挖掘，打破了以往单味中药或复方虽临床疗效毋庸置疑，但具体成分及作用机制“说不清、道不明”的窘境，对推动中医药现代化进程意义重大。本文系统总结了基于mTOR信号通路干预DN的中药活性成分，主要涉及皂苷类、黄酮类、多酚类、生物碱类、萜类等。

中医认为DN主要因为素体肾虚，加之消渴病日久不愈，耗气伤阴，脏腑虚损，痰热瘀毒等邪气夹杂所致，虚、瘀、浊是其核心病机。不难发现，上述活性成分如绞股蓝总皂苷、黄芪甲苷、薯蓣皂苷、知母皂苷元、人参皂苷Rg_1、灵芝多糖等大多来源于绞股蓝、黄芪、山药、知母、人参、灵芝等具有益气养阴、健脾补肝益肾功效的中药；此外，银杏素、姜黄素、川芎嗪、大黄素、三七素均提取自具有活血化瘀作用的银杏、姜黄、川芎、大黄及三七

等中药，这与DN的病因、病机相符。mTOR作为调节蛋白质合成及自噬过程的核心靶点，参与了DN肾脏病理损伤的多个关键环节。中药活性成分多作用于AMPK、PI3K/Akt、PTEN、肾素-血管紧张素系统等mTOR通路的上游靶点，从而抑制mTOR通路并进一步调节其下游P70S6K、4EBP1、ULK1、NF-κB、NLRP3、β-TrcP等信号通路，激活自噬，抑制氧化应激和炎症反应或减少细胞凋亡及增殖，最终改善足细胞功能，减轻GBM增厚及系膜组织异常，缓解肾小管损伤与肾脏纤维化，对减少蛋白尿、提高肾功能乃至降低ESRD风险具有重要价值。因此，中药活性成分调控mTOR信号通路干预DN的研究，不仅从微观角度验证了中医理论的科学性及可靠性，更体现出了中医药防治DN多靶点、多途径的优势。

但当前研究仍有一定不足：第一，现阶段基于mTOR信号通路干预DN的中药活性成分研究仍以细胞或动物实验为主，临床循证证据缺乏，其作用于人体的有效药物浓度及量效关系亦值得深入探索。未来可着重开发相关成药，并尝试开展多中心、大样本临床试验以推动其临床应用。第二，mTOR信号通路作为能量及蛋白质代谢过程的枢纽，与多条通路交互，但当前的机制研究大多针对单一通路，不同通路间的干扰情况难以证实，使得研究结果存在一定局限性。未来可尝试结合数据挖掘、生物信息学及多组学研究等技术，开展多通路研究以充分发挥中医药优势。第三，中医药素来注重整体观念和辨证论治，但当前研究模式基本脱离了中医理论指导。今后是否可进一步根据DN不同证型开展中药活性成分的相关研究从而加强精准靶向治疗效果值得思考与探索。

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]. 国际内分泌代谢杂志，2021，41(5)：482-548.

[2] HU Q C，JIANG L，YAN Q，et al. A natural products solution to diabetic nephropathy therapy[J]. Pharmacol Ther，2023，241：108314.

[3] ABOU DAHER A，ALKHANSA S，AZAR W S，et al. Translational aspects of the mammalian target of rapamycin complexes in diabetic nephropathy[J]. Antioxid Redox Signal，2022，37(10/11/12)：802-819.

[4] PUELLES V G，VAN DER WOLDE J W，WANNER N，et al. mTOR-mediated podocyte hypertrophy regulates glomerular integrity in mice and humans[J]. JCI Insight，2019，4(18)：e99271.

[5] NIE Y S，FU C X，ZHANG H M，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.

[6] CHEN K，YU B，LIAO J. LncRNA SOX2OT alleviates mesangial cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via Akt/mTOR-mediated autophagy[J]. Mol Med，2021，27(1)：71.

[7] 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.

[8] 傅丹青，陈超，侯晓丽，等. 绞股蓝总皂苷对高糖环境下小鼠肾脏足细胞自噬及mTOR/4EBP1/P70S6K信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志，2021，36(5)：2499-2502.

[9] 韩鹏勋，宋高峰，孙惠力，等. 黄芪甲苷对1型糖尿病STZ小鼠肾组织renalase/Akt/mTOR通路的作用[J]. 广东医学，2018，39(22)：3299-3304.

[10] ZHONG Y J，LUO R L，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.

[11] 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.

[12] 张少泉，倪向荣，李鑫辉. 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.

[13] WANG T，GAO Y B，YUE R C，et al. Ginsenoside Rg_1 alleviates podocyte injury induced by hyperlipidemia via targeting the mTOR/NF-κB/NLRP3 axis[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2020，2020：2735714.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] WANG Y Y, LI Y, ZHANG T, et al. Genistein and Myd88 activate autophagy in high glucose-induced renal podocytes *in vitro*[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 4823-4831.

[18] LIN W, PAN J, HUANG E J, 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.

[19] OU Y, ZHANG W J, CHEN S P, et al. Baicalin improves podocyte injury in rats with diabetic nephropathy by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Open Med, 2021, 16(1): 1286-1298.

[20] 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.

[21] ZHU H P, ZHONG S, YAN H H, et al. Resveratrol reverts streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. Front Biosci, 2020, 25(4): 699-709.

[22] WANG X D, GAO L H, 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.

[23] 韩晓瑜, 李嘉斌, 丁杰英, 等. 姜黄素对糖尿病肾病小鼠肾脏自噬及氧化应激的影响[J]. 中成药, 2021, 43(6): 1598-1602.

[24] 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.

[25] 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.

[26] 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.

[27] 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.

[28] CHEN Y, LIU Q P, SHAN Z F, et al. Catalpol ameliorates podocyte injury by stabilizing cytoskeleton and enhancing autophagy in diabetic nephropathy[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1477.

[29] 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.

[30] ZHANG X X, JIANG C H, LIU Y, et al. *Cyclocarya paliurus* triterpenic acids fraction attenuates kidney injury via AMPK-mTOR-regulated autophagy pathway in diabetic rats[J]. Phytomedicine, 2019, 64: 153060.

[31] CHEN J, CUI Y M, 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.

[32] 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.

[33] LV L N, ZHANG J, TIAN F Q, et al. Arbutin protects HK-2 cells against high glucose-induced apoptosis and autophagy by up-regulating microRNA-27a[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2940-2947.

[34] 张筠, 丁婷, 唐东兴, 等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾脏细胞自噬的影响及相关机制[J]. 解剖学报, 2020, 51(3): 373-377.

[35] 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.

[36] TAO M, ZHENG D N, LIANG X D, 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.

[37] 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.

[38] LIU H, CHEN W D, HU Y L, et al. Emodin ameliorates high glucose-induced podocyte apoptosis via regulating AMPK/mTOR-mediated autophagy signaling pathway[J/OL]. Chin J Integr Med, 2022(2022-10-11)[2023-06-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/362193831/. DOI: 10.1007/s11655-022-3540-9.

[39] 周磊, 艾望, 陈小娟, 等. 萝卜硫素对高糖诱导人肾小管上皮细胞增殖和凋亡的影响及机制[J]. 中国药房, 2021, 32(24): 3000-3007.

[40] HUANG C, CHENG L J, FENG X Y, et al. Dencichine ameliorates renal injury by improving oxidative stress, apoptosis and fibrosis in diabetic rats[J]. Life Sci, 2020, 258: 118146.

（收稿日期：2023-01-02　修回日期：2023-06-18）
（编辑：胡晓霖）