

基于PI3K/Akt/mTOR通路探讨中医药治疗IgA肾病的研究进展

申 思, 李丽琦*

黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年1月17日; 录用日期: 2025年3月3日; 发布日期: 2025年3月24日

摘 要

免疫球蛋白A (IgA)肾病是最常见的原发性肾小球疾病,是导致终末期肾脏病的关键原因之一。IgA肾病发病机制十分复杂多样,磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB, 又称Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路是细胞内一条至关重要的信号通路,与IgA肾病的发生发展密不可分。近年来,中医药在防治IgA肾病方面的研究逐渐深入,展现了中医药的独特优势。基于中医药治疗IgA肾病的现状,本文参考了近几年国内外文献,探讨了PI3K/Akt/mTOR信号通路在IgA肾病中的调控作用及中医药基于该通路对IgA肾病的作用,以为中医药防治IgA肾病提供新思路。

关键词

PI3K/Akt/mTOR, 信号通路, IgA肾病, 中医药, 研究进展

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Treatment of IgA Nephropathy Based on PI3K/Akt/mTOR Pathway

Si Shen, Liqi Li*

Heilongjiang Academy of Chinese Medicine Sciences, Harbin Heilongjiang

Received: Jan. 17th, 2025; accepted: Mar. 3rd, 2025; published: Mar. 24th, 2025

Abstract

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy is the most common primary glomerular disease and one of

*通讯作者。

文章引用: 申思, 李丽琦. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路探讨中医药治疗 IgA 肾病的研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(3): 982-991. DOI: 10.12677/tcm.2025.143148

the key causes of end-stage renal disease. The pathogenesis of IgA nephropathy is very complex and diverse. The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB, also known as Akt)/mammalian rapamycin target protein (mTOR) signaling pathway is a crucial intracellular signaling pathway that is closely related to the occurrence and development of IgA nephropathy. In recent years, research on traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of IgA nephropathy has gradually deepened, demonstrating the unique advantages of traditional Chinese medicine. Based on the current situation of traditional Chinese medicine treatment for IgA nephropathy, this article refers to recent domestic and foreign literature to explore the regulatory role of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in IgA nephropathy and the effect of traditional Chinese medicine on IgA nephropathy based on this pathway, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of IgA nephropathy with traditional Chinese medicine.

Keywords

PI3K/Akt/mTOR, Signaling Pathway, IgA Nephropathy, Traditional Chinese Medicine, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA) 肾病是一种以糖化 IgA1 多聚体异常沉积在系膜区为主要特征[1], 引起肾小球损伤为主的肾脏疾病。IgA 肾病是最常见的原发性肾小球疾病, 是引起终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因之一[2]。目前西医以优化支持治疗、糖皮质激素治疗、免疫抑制剂治疗为主要治疗方法, 可不同程度有效改善患者的症状及化验指标, 但药物有较大的副作用, 治疗的安全性仍有待进一步加强[3]。中医药凭借独具特色的治疗, 不但能缓解 IgA 肾病患者的症状, 同时能改善西药的副作用[4][5]。在临床实践中, 中医联合西医治疗不仅能提高疗效, 还能提高患者的生存质量, 起到事半功倍的作用[6]。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激 B (Akt/PKB)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路是细胞内非常重要的一条信号传导通路。PI3K/Akt/mTOR 通路在延缓肾脏病进展方面起着重要作用[7]。

2. PI3K/Akt/mTOR 信号通路概述

PI3K/Akt/mTOR 信号通路[8]可被多种细胞因子或毒性损伤激活, 发挥调节细胞转录、翻译、增殖、凋亡等重要作用。PI3K 是一种细胞内的磷脂酰肌醇激酶, 根据其结构与功能特点可分为 3 种类型, I 类(PI3K α , PI3K β , PI3K γ , PI3K δ), II 类(PI3K $\text{C}2\alpha$, PI3K $\text{C}2\beta$, PI3K $\text{C}2\gamma$)和 III 类[9], 其中, I 类 PI3K 具有独特的能力, 即能在生长刺激下磷酸化脂质, 被广泛而深入地研究[10]。I 类 PI3K 是一种异二聚体结构, 其核心由 p85 调节亚基与 p110 催化亚基组成, 能被生长因子受体酪氨酸激酶(receptor protein tyrosine kinase, RTK)及 G 蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptors, GPCR)激活[11]。Akt 作为一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶, 是 PI3K 信号通路的一个关键的下游信号靶点分子。Akt 主要包含 Akt1 (PKB α)、Akt2 (PKB β) 和 Akt3 (PKB γ) 三种亚型, 每个亚型均由 PH 结构域、激酶催化结构域和调控结构域 3 部分组成, 其中激酶催化结构域是 Akt 的活化所必需的重要结构[12]。mTOR 作为 PI3K 相关激酶(pikkk)家族的非典型成员, 在细胞生长的增殖发挥举足轻重的作用, 可与其他分子结合形成两种多蛋白复合物[13], 即哺乳动物雷帕

霉素复合物 1 (mTORC1)和哺乳动物雷帕霉素复合物 2 (mTORC2)。mTORC1 由 mLST8、raptor、PRAS40、mTOR 等蛋白质构成[14], 可磷酸化下游分子 4E 结合蛋白(4E binding protein1, 4EBP1)和磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶(S6K, 即 p70S6K)。mTORC2 由 rictor、mLST8、SIN1、等分子组成[14], 作用于下游信号分子 Akt 和 S6 激酶(S6 kinase, S6K) [15]。

细胞外的第一信使生长因子与细胞表面的 RTK 结合后, 发生受体二聚化, 进一步导致 RTK 在酪氨酸残基发生自我磷酸化, 磷酸化的 RTK 通过结合 p85 SH2 招募并激活 PI3K [16]。激活后的 PI3K 将细胞膜上的磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸(PIP2)磷酸化形成第二信使磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(PIP3) [17]。PIP3 先与 AKT 的 PH 结构域结合, 促使 AKT 转移到细胞膜, 再募集并激活磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1), PDK1 可直接激活 Akt 或通过先激活 mTOR 间接激活 Akt [13]。活化的 Akt 通过抑制结节性硬化症复合物(tuberous sclerosis Complex, TSC)的生成激活 mTOR, 从而发挥调控细胞的重要作用。

3. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 IgA 肾病中的调节作用

有学者[18]认为 IgA 肾病发病与 PI3K/Akt 信号通路相关, 进一步研究发现[19] IgA 肾病患者肾组织中该信号通路的下游信号分子 p70S6K1 和 pmTOR 表达水平升高, 证实 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 IgA 肾病中被激活。

3.1. 纤维化

纤维化是各种慢性肾脏病的共同发展过程, 在 IgA 肾病进展过程中起着重要的作用。PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活引起下游信号分子 p74s6K 和 PS6 的活化, 导致肾小球系膜细胞, 肾小管与集合管上皮细胞等细胞外基质沉积, 肾成纤维细胞活化、肾间质纤维化。现代细胞实验证实[20], PI3K/Akt/mTOR 信号通路可调控肾小球系膜细胞增殖, 影响肾脏纤维化进程。可见, PI3K/Akt/mTOR 信号通路能够通过调控肾脏纤维化影响 IgA 肾病发展。

3.2. 自噬

细胞自噬是一种广泛存在于真核细胞内的重要生理过程, 通过吞噬受损及过剩的细胞成分并为细胞生长代谢提供物质和能量从而起到自我保护的作用[21]。细胞的自噬功能可以影响 IgAN 肾脏纤维化、细胞增殖、凋亡及炎症反应等过程, 与 IgAN 的进程有密不可分的作用[22]-[24]。自噬的过程的开始主要受 I 类 PI3K 和 III 类 PI3K 调控。I 类 PI3K 是通过激活 AKT/mTOR 通路间接抑制自噬, mTOR 对自噬起到负反馈调节作用, 自噬功能会被活化的 mTOR 抑制, 而被抑制的 mTOR 能够促进自噬的发生[14]。III 类 PI3K 则通过直接与 Beclin1 的相互作用调控自噬的发生[25]。研究表明[26], 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性, 能够诱导自噬的发生, 延缓肾脏纤维化过程。因此, 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性促进细胞自噬是防治 IgA 肾病的有效途径。

3.3. 炎症反应

炎症反应是细胞、组织和器官产生各种损伤时产生的一种复杂的以防御为主的反应。肾小球系膜细胞受到炎症损伤的刺激后分泌大量炎症因子, 进一步加重免疫复合物在肾脏的沉积[27], 免疫复合物的沉积可促进 mTORC1 的活化, 诱导炎症反应发生, 进一步加重肾脏病理变化。故控制炎症反应对于延缓 IgA 肾病进程以及减轻疾病症状具有重要意义。张广发等人研究发现[28], 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 能够调控下游炎症细胞因子的合成与释放, 减轻炎症症状。同时, 自噬也是调控炎症因子重要途径之一, 通过促进自噬能够减少促炎因子的分泌, 进而减少炎症的发生[24] [29], 起到保护肾脏的作用。PI3K/Akt/mTOR 信号通路是调控细胞自噬的关键通路[30] [31]。以上可知, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通

路能够减轻炎症反应并减轻 IgAN 肾脏损伤。

综上, 通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路能够干预细胞纤维化、自噬、炎症反应等过程, 延缓 IgA 肾病的发展进程, 故调控改信号通路有望成为防治 IgAN 的新靶点。

4. 中医有关 IgA 肾病的认识

在祖国医学的典籍中, 并不存在“IgA 肾病”这一病名, 但是根据其血尿、腰痛、水肿等临床特征, 在中医内将其归属于“尿血”“腰痛”“水肿”等疾病的范畴内[32]。中医认为 IgA 肾病的病位主要为肾, 同时与心、肝、脾、肺等脏的关系也十分密切, 基本的病因病机以本虚标实为主[33], 实主要是风、湿、热、瘀邪, 虚则是阴气虚、阴虚为主, 瘀血在整个病程发展过程中既可以是实邪也可以是病理产物, 在疾病的发展过程中是十分重要的致病因素[34]。病变之初, 机体外感风邪, 侵袭咽喉, 损伤肾络, 若未及时根治, 病程继续进展, 继而损伤脾胃, 脾失健运, 湿热内生, 直至疾病后期, 肾阴亏虚, 水不涵木、心肾不交导致心肝肾皆虚[35]。由于 IgA 肾病病因病机错综复杂, 证型变化多端, 故众多医家在论治时以分期论治、辨证论治为主, 初期以祛邪为主, 久病迁延不愈则标本兼治[36]。近些年来, 随着研究的不断深入, 中医对于关 IgA 肾病的论治有了新进展。王永钧教授将西医的发病机制与中医“风湿扰肾”的理论对应, 创立了新五型辨证, 分别是肾虚证、瘀痹证、风湿证、肝风证、溺毒证, 其中风湿证是最重要的证候, 不仅是引起疾病的病因, 也是加重疾病的关键因素[35]。任继学教授认为 IgA 肾病是因风毒、湿毒、热毒、痰毒、瘀毒等邪毒扰动肾络产生, 故提出了“毒损肾络”理论, 并将发病过程分为急性期、缓解期、慢性迁期, 结合“毒损肾络”理论分期论治 IgA 肾病[37]。朱彩凤教授将魄门与 IgA 肾病相联系, 应用“魄门亦为五脏使”理论防治 IgA 肾病, 通过“缓下热结, 泻浊通腑”、“清热燥湿, 解毒安肠”、“调脾和肠、柔肝运脾”、“益肝滋肾, 调补阴阳”四法治疗疾病[38]。综上所述, IgA 肾病的病因病机复杂多变, 中医治疗时应从本虚标实论治结合辨证论治为基本。

5. 中医药基于 PI3K/AKT/mTOR 调控 IgA 肾病进展

5.1. 中药单体及成分

雷公藤

雷公藤别名为莽草, 首次记载于《神农本草经》, 是祖国医学重要的传统中药材之一, 具有活血消肿、祛风解毒等功效[39], 现代药理研究发现其具有抑制机体免疫功能、抗炎等功能, 近年来被广泛应用于肾脏系统疾病[40]。雷公藤甲素是雷公藤的主要活性成分之一, Liang S 等研究发现雷公藤甲素[41]能够降低 p-mTOR 的表达, 上调 mTOR 的表达, 抑制 PI3K/AKT 通路的激活, 起到保护足细胞自噬的作用。

黄芪

黄芪是治疗肾脏疾病的常用药物之一, 现代药理研究表明[42], 黄芪由多种化学成分构成, 主要包含多糖类、皂苷类、黄酮类。有研究[43]发现黄芪甲苷能够抑制 PI3K/Akt 通路的活性, 下调 PI3K、p-AKT、IL-6 的表达, 上调 Rab14 的表达, 促进系膜细胞自噬, 进而抑制系膜细胞的增殖与炎症浸润。另有学者[44]发现黄芪甲苷可能通过调节 mTOR 信号通路, 减少 CD4⁺ T 细胞的数量而增加 CD8⁺ T 细胞的数量, 调控 IgA 肾病大鼠脾脏淋巴细胞的分化, 抑制免疫系统的过度应答。由此可见, 黄芪甲苷可通过调控系膜细胞自噬及免疫细胞分化影响 IgA 肾病进展。然而黄芪的其他活性结构在该通路及 IgA 肾病方面的研究较少。

丹参

丹参[45]是治疗心血管及肾脏疾病的有效中药, 主要成分包含水溶性的酚酸类以及脂溶性的丹参酮类化合物。孙兰[46]等发现对于高糖诱导的 NRK-52E 细胞发生的上皮间质转化, 采用丹酚酸 B 处理后,

能上调 PPAR γ 和 PTEN 的表达水平, 下调 α -SMA, p-Akt 的表达水平, 其机制可能是通过激活 PPAR γ 抑制 PI3K/Akt 通路而抑制肾小管上皮细胞发生上皮间质转化, 进而减少肾小管间质纤维化。有学者[47]发现用丹参注射液干预阿霉素诱导的肾病小鼠, 能上调 nephrin、LC3B 和 beclin1 的表达, 同时抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号传导, 保护肾小球基底膜, 防止足细胞损伤, 诱导足细胞自噬并减少细胞凋亡。可见, 丹参可通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节肾纤维化、细胞凋亡及细胞自噬等过程。

青蒿

青蒿是菊科蒿属一年生草本植物, 双青蒿素是其主要活性成分之一, 被广泛应用于抗疟治疗[48]。有研究[49]发现用双青蒿素处理人类系膜细胞(HMC)后, 能够降低 p-mTOR 和 p-S6K1 的表达, 抑制刺激 LC3B 蛋白的表达, 诱导细胞自噬, 并抑制 HMC 的增殖, 结果表明 DHA 可能通过抑制 mTOR/S6K1 信号传导抑制系膜细胞系膜细胞增殖。

姜黄素

姜黄素[50]是从姜黄、郁金、石菖蒲、莪术等姜科植物提取的一种活性成分, 具有较好的抗纤维化功能。有研究[51]发现, 姜黄素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活, 增强 LC3B、Beclin-1 的表达, 减弱线粒体抗病毒信号(MAVS)、电压依赖性阴离子通道(VDAC)的表达, 进而保护线粒体功能, 抑制 NLRP3 炎症小体的活性, 增强自噬功能, 最终延缓 IgAN 肾脏纤维化。

水蛭

水蛭是常用的虫类活血药物之一, 可延缓肾脏纤维化进程, 改善肾脏血流量, 被广泛应用于肾脏疾病[52]。曹响[53]等学者通过研究近年 PI3K/AKT/mTOR 通路与水蛭有关文献, 分析得出水蛭素可能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号传导, 降低 capsase-9、IL-6、IL-1 β 及 IL-18 及的表达, 进而促进系膜细胞凋亡、减少系膜细胞增殖、减轻细胞炎症反应, 最终抑制肾脏纤维化进展。

以上研究表明, 多种中药单体及成分可通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的传导, 影响 IgA 肾病的发展过程, 基于该信号通路的靶点防治疾病将成为未来研究的重要方向。

5.2. 中药复方及成药

肾炎止血丸

肾炎止血丸[54]由黄芪、熟地、党参、墨旱莲、阿胶、白茅根、小蓟、地榆、赤芍、侧柏叶、蒲黄等药物组成, 具有益气止血之功, 能有效治疗 IgA 肾病。陈明[55]等学者通过网络药理学方法挖掘肾炎止血丸治疗 IgA 肾病的相关靶点及通路, 探究肾炎止血丸的药理学作用机制, 故而推测肾炎止血丸可能通过槲皮素、山柰酚、黄芩素等成分作用于 PI3K/AKT 信号通路抑制细胞凋亡与细胞增殖, 以延缓 IgAN 的进程。

实脾固肾化瘀方

实脾固肾化瘀方[56]由黄芪、白术、党参、菟丝子、金樱子、山茱肉、牛膝、桑螵蛸、地龙、川芎、金钱草等中药组成, 具有脾肾双补、活血祛瘀的功效。王卓媛[57]等人运用网络药理学及分子对接技术探讨实脾固肾化瘀方的有效成分及作用靶点, 发现实脾固肾化瘀方可能主要通过槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、木犀草素等有效成分作用于 AKT1 信号靶点, 进而抑制 PI3K/AKT 信号通路。

加味升降散

加味升降散是由僵蚕、蝉蜕、桔梗、茯苓、姜黄、大黄、积雪草等药物组成, 具有调节免疫、改善肾功能的作用[58]。张圆圆[59]等人研究中, 给予 IgAN 肾病大鼠加味升降散方灌胃后, 大鼠肾脏组织与血清中 TGF- β 1、IL-6 分子表达均减少, 进而抑制细胞免疫、炎症反应及肾脏纤维化, 这可能是加味升降散作用于靶点 TP53、表皮生长因子受体(EGFR)抑制 PI3K/AKT 信号通路传导有关。

益气化瘀清热方

益气化瘀清热方[60]选取益气类药物、化瘀类药物及清热类药物各两种而组成, 包含党参、黄芪、水蛭、丹参、蒲公英、黄芩。翟文生[61]等人给予大鼠益气化瘀清热方干预后, 结果发现可有效下调 mTOR 信号通路下游信号蛋白磷酸化核糖体蛋白 S6 (pS6) 及磷酸化真核细胞启动因子蛋白(p-4EBP1)的表达, 并且[62]上调了 Nephron 蛋白和 Podocin 蛋白的表达, 因而证实益气化瘀清热方可抑制 mTOR 信号通路传导, 减轻足细胞损伤。

六味地黄丸

六味地黄丸[63]是经典名方之一, 由熟地黄、茯苓、山药、泽泻、山萸肉、牡丹皮组成。有研究[64]发现对聚集性 IgA1 处理的系膜细胞上清液引起的足细胞损伤模型给予六味地黄丸干预后, 系膜细胞外泌体分泌减少, 足细胞 LC3II/I 比值明显升高和 p62 明显降低, 进而降低 Akt 和 mTOR 磷酸化水平, 表明六味地黄丸可能通过改变系膜细胞外泌体功能和分泌抑制足细胞损伤, 且该机制与 PI3K/AKT/mTOR 通路受到抑制有关。

大补阴丸

大补阴丸源于《丹溪心法》, 由熟地黄、龟板、知母、黄柏四味药组成, 具有滋阴降火之功[65]。顾一凡[66]等人通过网络药理学方法分析后发现大补阴丸可能通过槲皮素作用于 Akt1 靶点, 进而调节 PI3K/AKT 通路, 达到治疗 IgA 肾病的目的, 进一步的动物试验研究结果证明大补阴丸对 IgA 肾病有一定的疗效。

参芪地黄汤

参芪地黄汤源自《沈氏尊生书》, 由人参、黄芪、熟地、茯苓、山药、泽泻、山茱萸、牡丹皮六味药组成, 具有补肾健脾, 泻浊解毒之功, 是慢性肾脏病的常用方之一[67]。李鸣[68]等人筛选出参芪地黄汤有效成分的靶点及 IgA 肾病的靶点, 通过网络药理学方法进行研究分析, 发现 Akt1 是参芪地黄汤治疗 IgA 肾病的关键靶点及基因, 可能与 Akt/mTOR/p70S6K 信号通路的激活有关。

由此可知, 中药复方及成药也可通过调控 PI3K/AKT/mTOR 通路治疗 IgAN, 且相比于中药单体更注重整体性, 能够作用于多靶点延缓 IgA 肾病进展。

6. 小结与展望

中医药作为我国独具特色的医药传统文化, 在治疗 IgA 肾病方面也具有一定的优势, 能减少肾损伤及改善患者症状, PI3K/AKT/mTOR 信号通路在 IgA 肾病的发展过程中起到至关重要的作用。本文提及的中药单体及成分的雷公藤甲素、黄芪甲苷、丹酚酸 B、双青蒿素、姜黄素、水蛭素, 中药复方及成药的肾炎止血丸、实脾固肾化瘀方、加味升降散、益气化瘀清热方、六味地黄丸、大补阴丸、参芪地黄汤等, 均能通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的传导, 发挥促进细胞自噬、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制炎症反应、减少过度免疫反应、抗纤维化等作用, 从而抑制 IgA 肾病的进展并保护肾脏功能。中药能够通过多个靶点、多条途径、多重系统作用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在 IgA 肾病中的激活过程。因此, PI3K/AKT/mTOR 信号通路是中医药防治 IgA 肾病的重要研究方向。

然而中药通过调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来干预 IgA 肾病的研究仍具有一些不足之处。其一, 中医理论以辨证论治为治疗原则, 而前文提及的研究未将中医辨证应用到中医药实验中, 单纯采用西医实验模式对药物进行研究。其二, 上文所述的中药对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的调节作用少部分停留在理论分析层面, 大部分已通过细胞实验或动物实验研究, 然而都只是停留在基础性研究表面, 需要更进一步的临床实验验证。其三, 中药治疗 IgA 肾病的进程中, 不能排除其他信号通路共同作用的影响。其四, 在中药药理学方面, 中药的代谢和分布对肾脏的影响作用以及如何确定中药在无毒有效的剂量下

应用都仍有存疑。

对于今后中医药通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路防治 IgAN 的研究, 笔者认为应从以下方向进行研究: 1) 探索如何将中医药传统理论与西医实验模式相互结合。2) 进行大量随机对照试验, 为中药的研究应用提供更可靠的依据。3) 探究其他信号通路与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路如何协同作用延缓肾脏病进程的探究。4) 深入探索中药的药代动力学和毒理学, 从而进一步探究中药的作用机理以及提高中药的安全使用。

综上所述, 中医药基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路治疗 IgA 肾病具有一定局限性, 但同时也具有独特优势治疗, 仍能为防治 IgA 肾病带来新启发, 在研究的不断改革创新中, 继续深入探究信号通路的作用机制, 发挥中医药的特色, 以期寻找治疗 IgA 肾病的新方法。

参考文献

- [1] 王苗苗, 刘超. 原发性 IgA 肾病病因病机探析[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(5): 96-97.
- [2] 王英杰, 米焱, 王彩丽. IgA 肾病中补体甘露糖结合凝集素途径相关分子研究进展[J]. 现代免疫学, 2023, 43(2): 175-180.
- [3] 杨惠婷, 蔡泽霖, 陈洪宇. 陈洪宇教授防治 IgA 肾病合并急性上呼吸道感染经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(6): 477-479.
- [4] 赵芃博, 纪越, 齐鑫, 等. IgA 肾病中西医发病机制及诊治进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(9): 97-103.
- [5] 许超, 夏虹, 邓跃毅. 健脾补肾通络法联合强的松治疗进展型 IgA 肾病的效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(18): 87-90.
- [6] 李锦青, 王奕, 马晓燕, 等. IgA 肾病的中西医结合治疗新进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(3): 264-267.
- [7] 刘晓羽, 黄志敏, 邱少彬, 等. 三七调节肾脏 PI3K/Akt/mTORC1-线粒体能量代谢治疗血瘀证慢性肾衰竭大鼠的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(7): 1888-1895.
- [8] Yang, J., Pi, C. and Wang, G. (2018) Inhibition of PI3K/Akt/mTOR Pathway by Apigenin Induces Apoptosis and Autophagy in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **103**, 699-707. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.072>
- [9] Glaviano, A., Foo, A.S.C., Lam, H.Y., Yap, K.C.H., Jacot, W., Jones, R.H., *et al.* (2023) PI3K/AKT/mTOR Signaling Transduction Pathway and Targeted Therapies in Cancer. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>
- [10] Vanhaesebroeck, B., Whitehead, M.A. and Piñeiro, R. (2015) Molecules in Medicine Mini-Review: Isoforms of PI3K in Biology and Disease. *Journal of Molecular Medicine*, **94**, 5-11. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1352-5>
- [11] 席建宏, 黄柯婷, 王志旺, 等. PI3K/Akt 信号通路调控哮喘气道黏液高分泌的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(22): 2779-2782.
- [12] Long, H., Cheng, Y., Zhou, Z., Luo, H., Wen, D. and Gao, L. (2021) PI3K/AKT Signal Pathway: A Target of Natural Products in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 648636. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.648636>
- [13] Manning, B.D. and Toker, A. (2017) AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, **169**, 381-405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001>
- [14] Liu, G.Y. and Sabatini, D.M. (2020) mTOR at the Nexus of Nutrition, Growth, Ageing and Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 183-203. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>
- [15] Mao, B., Zhang, Q., Ma, L., Zhao, D., Zhao, P. and Yan, P. (2022) Overview of Research into mTOR Inhibitors. *Molecules*, **27**, Article No. 5295. <https://doi.org/10.3390/molecules27165295>
- [16] Acosta-Martinez, M. and Cabail, M.Z. (2022) The PI3k/Akt Pathway in Meta-Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 15330. <https://doi.org/10.3390/ijms232315330>
- [17] Guo, H., German, P., Bai, S., Barnes, S., Guo, W., Qi, X., *et al.* (2015) The PI3K/AKT Pathway and Renal Cell Carcinoma. *Journal of Genetics and Genomics*, **42**, 343-353. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2015.03.003>
- [18] Luan, R., Tian, G., Ci, X., Zheng, Q., Wu, L. and Lu, X. (2021) Differential Expression Analysis of Urinary Exosomal Circular RNAs in Patients with Iga Nephropathy. *Nephrology*, **26**, 432-441. <https://doi.org/10.1111/nep.13855>

- [19] Xu, Y., Ling, Y., Yang, F., Deng, J., Rong, L., Jiang, M., *et al.* (2017) The mTOR/p70s6k1 Signaling Pathway in Renal Fibrosis of Children with Immunoglobulin a Nephropathy. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **18**, 3. <https://doi.org/10.1177/1470320317717831>
- [20] 张春江, 赵丹, 陈志刚, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路对大鼠肾小球系膜细胞增殖的调控作用探讨[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(4): 308-311.
- [21] Tang, C., Livingston, M.J., Liu, Z. and Dong, Z. (2020) Autophagy in Kidney Homeostasis and Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **16**, 489-508. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0309-2>
- [22] Lv, X., Wang, J., Zhang, L., Shao, X., Lin, Y., Liu, H., *et al.* (2022) Canagliflozin Reverses Th1/Th2 Imbalance and Promotes Podocyte Autophagy in Rats with Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 993869. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.993869>
- [23] Tan, X., Liu, Y., Liu, D., Tang, X., Xia, M., Chen, G., *et al.* (2022) SUMO1 Promotes Mesangial Cell Proliferation through Inhibiting Autophagy in a Cell Model of IgA Nephropathy. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 834164. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.834164>
- [24] Wang, L. and Law, H.K.W. (2018) Immune Complexes Suppressed Autophagy in Glomerular Endothelial Cells. *Cellular Immunology*, **328**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.02.013>
- [25] Shi, B., Ma, M., Zheng, Y., Pan, Y. and Lin, X. (2019) mTOR and Beclin1: Two Key Autophagy-Related Molecules and Their Roles in Myocardial Ischemia/reperfusion Injury. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 12562-12568. <https://doi.org/10.1002/jcp.28125>
- [26] Jia, M., Qiu, H., Lin, L., Zhang, S., Li, D. and Jin, D. (2022) Inhibition of PI3K/AKT/mTOR Signalling Pathway Activates Autophagy and Suppresses Peritoneal Fibrosis in the Process of Peritoneal Dialysis. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 778479. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.778479>
- [27] Yeo, S.C., Cheung, C.K. and Barratt, J. (2017) New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Pediatric Nephrology*, **33**, 763-777. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3699-z>
- [28] 张广发, 蔡颖莹, 林龙, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨大黄煎剂对轻微型肝性脑病大鼠脑组织炎症损伤的保护机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 312-318.
- [29] Deretic, V. (2021) Autophagy in Inflammation, Infection, and Immunometabolism. *Immunity*, **54**, 437-453. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.018>
- [30] Hu, Y., Wang, S., Wu, F., Wu, K., Shi, R., Qin, L., *et al.* (2022) Effects and Mechanism of *Ganoderma lucidum* Polysaccharides in the Treatment of Diabetic Nephropathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 4314415. <https://doi.org/10.1155/2022/4314415>
- [31] Liu, D., Liu, Y., Chen, G., He, L., Tang, C., Wang, C., *et al.* (2017) Rapamycin Enhances Repressed Autophagy and Attenuates Aggressive Progression in a Rat Model of IgA Nephropathy. *American Journal of Nephrology*, **45**, 293-300. <https://doi.org/10.1159/000456039>
- [32] 刘童童, 占永立, 冒慧敏. 半夏泻心汤治疗 IgA 肾病的理论及研究基础[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(9): 834-836.
- [33] 陈香美, 邓跃毅, 谢院生. IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 583-585.
- [34] 万佩君, 鲁凌飞, 熊国良. 熊国良辨治 IgA 肾病用药规律分析[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(7): 157-162.
- [35] 朱勤, 陈洪宇, 曾佳丽, 等. 王永钧教授新五型辨证论治 IgA 肾病技巧赏析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(10): 850-852.
- [36] 卢程程, 王东, 王亿平. 中医药治疗 IgA 肾病研究进展[J]. 陕西中医学院学报, 2022(4): 45.
- [37] 王宏安, 刘艳华, 张守琳. 任继学从“毒损肾络”论治 IgA 肾病[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(8): 851-853.
- [38] 袁铭依, 朱彩凤, 包自阳. 朱彩凤运用“魄门亦为五脏使”理论治疗 IgA 肾病经验[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(2): 92-93.
- [39] 卫若楠, 于同月. 雷公藤的临床应用及其用量探究[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(5): 491-494.
- [40] 何康婧, 高增平, 尹丽梅, 等. 雷公藤多苷的药理毒理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 196-204.
- [41] Liang, S., Jin, J., Shen, X., Jiang, X., Li, Y. and He, Q. (2018) Triptolide Protects Podocytes via Autophagy in Immunoglobulin a Nephropathy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 2275-2280. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6480>
- [42] 马艳春, 胡建辉, 吴文轩, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92-95.

- [43] Lu, R., Chen, J., Liu, B., Lin, H., Bai, L., Zhang, P., *et al.* (2020) Protective Role of Astragaloside IV in Chronic Glomerulonephritis by Activating Autophagy through PI3K/AKT/AS160 Pathway. *Phytotherapy Research*, **34**, 3236-3248. <https://doi.org/10.1002/ptr.6772>
- [44] 彭胜男, 陶琰心, 洪婷. 黄芪甲苷通过 mTORC1 通路调控 IgA 肾病大鼠脾淋巴细胞分化[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 421-425.
- [45] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(2): 609-618.
- [46] 孙兰, 田平平, 张帆, 等. 丹酚酸 B 对高糖诱导的大鼠肾小管上皮细胞转分化的影响及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3922-3930.
- [47] Chen, J., Yuan, S., Zhou, J., Huang, X., Wu, W., Cao, Y., *et al.* (2022) Danshen Injection Induces Autophagy in Podocytes to Alleviate Nephrotic Syndrome via the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Phytomedicine*, **107**, Article ID: 154477. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154477>
- [48] 汪晓河, 马明华, 张婧婷, 等. 青蒿药理作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(5): 781-785.
- [49] Xia, M., Liu, D., Tang, X., Liu, Y., Liu, H., Liu, Y., *et al.* (2020) Dihydroartemisinin Inhibits the Proliferation of IgAN Mesangial Cells through the mTOR Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **80**, Article ID: 106125. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106125>
- [50] 范沐霞, 赵塔娜, 王丽敏, 等. 姜黄素抗纤维化研究进展[J]. 中医学报, 2019, 34(11): 2343-2348.
- [51] Lu, M., Li, H., Liu, W., Zhang, X., Li, L. and Zhou, H. (2021) Curcumin Attenuates Renal Interstitial Fibrosis by Regulating Autophagy and Retaining Mitochondrial Function in Unilateral Ureteral Obstruction Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **128**, 594-604. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13550>
- [52] 马旺霞, 王斌. 通络药水蛭及配伍防治糖尿病肾病的机制探析[J]. 中医临床研究, 2024, 16(18): 61-66.
- [53] 曹响, 谢丽萍, 赵洁, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路探讨水蛭对 IgA 肾病的作用机制[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(2): 181-184.
- [54] 陈明, 田锋, 吴宸广, 等. 基于“三脏三腑-黏膜轴”理论探讨肾炎止血丸治疗 IgA 肾病的作用机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(3): 272-273.
- [55] 陈明, 王立范, 于卓, 等. 基于网络药理学探讨肾炎止血丸治疗 IgA 肾病的作用机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(2): 137-141+192.
- [56] 李珺, 王高强, 岳艳利, 等. 实脾固肾化癥方对 CKD-MBD 脾肾气虚证患者血清 FGF23 的影响[J]. 中医学报, 2019, 47(5): 63-66.
- [57] 王卓媛, 杨柳易, 苟小军, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨实脾固肾化癥方治疗 IgA 肾病的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(11): 1528-1535.
- [58] 张圆圆, 靳培培, 靳贺超, 等. 基于 C1GALT1/C1GALT1C1 通路探讨加味升降散对 IgA 肾病大鼠 Gd-IgA1 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 70-80.
- [59] 张圆圆, 靳培培, 顾悦, 等. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探讨加味升降散治疗 IgA 肾病的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 162-171.
- [60] 翟文生, 杨濛, 李前前, 等. 益气化癥清热方及其拆方对大鼠肾小球系膜细胞 TGF- β RI mRNA 及其蛋白的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9): 2215-2218.
- [61] 何改丽, 李冰, 赵永旺, 等. 益气化癥清热方及其拆方对 IgA 肾病大鼠肾组织 mTOR 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4727-4730.
- [62] 翟文生, 赵永旺. 益气化癥清热方及其拆方对 IgA 肾病大鼠肾组织病理及其表达 Nephlin、Podocin 蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4888-4892.
- [63] 李亚飞. 河洛文化视野下六味地黄丸组方思想诠释[J]. 中医学报, 2023, 38(4): 704-710.
- [64] Zhu, X., Shen, X., Lin, B., Fang, J., Jin, J. and He, Q. (2022) Liuwei Dihuang Pills Inhibit Podocyte Injury and Alleviate Iga Nephropathy by Directly Altering Mesangial Cell-Derived Exosome Function and Secretion. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 889008. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.889008>
- [65] 吴鑫宇, 曲苗, 宋寒冰, 等. 大补阴丸对糖尿病肾病小鼠肾功能改善作用研究[J]. 中医学报, 2022, 50(2): 39-43.
- [66] 顾一凡, 卢志钦, 李雨珊, 等. 基于网络药理学探讨大补阴丸治疗 IgA 肾病的作用机制[J]. 中国医药科学, 2024, 14(11): 74-78.

-
- [67] 于梅, 宋宁宁, 张雪枫, 等. 参芪地黄汤守法思变治疗慢性肾脏病显效 1 例[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(3): 254-255.
- [68] 李鸣, 李亮, 李伟男, 等. 参芪地黄汤治疗 IgA 肾病作用机制的网络药理学研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(29): 8-13+197-198.