

中药通过PI3K/Akt信号通路干预肾间质纤维化的研究进展[△]

李雪^{1,2*}, 张云龙³, 宋子毅⁴, 张柱江³, 杨超⁵, 任天娇³, 贾淋珍⁶(1. 齐齐哈尔医学院基础医学院, 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. 齐齐哈尔医学院公共卫生学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006; 4. 齐齐哈尔医学院口腔医学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006; 5. 齐齐哈尔医学院医学技术学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006; 6. 齐齐哈尔医学院药学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006)

中图分类号 R965;R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)14-1795-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.14.22



摘要 肾间质纤维化(RIF)是慢性肾病的主要病理表现结果,由于其发生机制复杂,临床上尚无特效治疗措施。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路的异常激活及其下游靶基因的活化是RIF发生进展的关键诱因。中药具有药效确切、毒副作用小等特点,可多靶点、多途径协同调控RIF的发生进展。本文以PI3K/Akt信号通路为核心,对中药在RIF治疗中的作用靶点及调控机制进行归纳,发现多种中药有效成分(如青藤碱、芒果苷、圆锥绣球提取物等)以及复方(如复肾功方、气邦益肾方等)可通过该通路抑制成纤维细胞增殖、改善炎症反应与氧化应激、维持线粒体稳态、减缓铁死亡发生等,从而延缓RIF的发生进展。

关键词 中药;PI3K/Akt信号通路;肾间质纤维化;作用机制

Research progress on the intervention of traditional Chinese medicine in renal interstitial fibrosis based on PI3K/Akt signaling pathway

LI Xue^{1,2}, ZHANG Yunlong³, SONG Ziyi⁴, ZHANG Zhujiang³, YANG Chao⁵, REN Tianjiao³, JIA Linzhen⁶
(1. School of Basic Medicine, Qiqihar Medical College, Heilongjiang Qiqihar 161006, China; 2. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Medicine-Food Homologous Resources and Metabolic Disease Prevention and Control, Heilongjiang Qiqihar 161006, China; 3. School of Public Health, Qiqihar Medical College, Heilongjiang Qiqihar 161006, China; 4. School of Stomatology, Qiqihar Medical College, Heilongjiang Qiqihar 161006, China; 5. School of Medical Technology, Qiqihar Medical College, Heilongjiang Qiqihar 161006, China; 6. School of Pharmacy, Qiqihar Medical College, Heilongjiang Qiqihar 161006, China)

ABSTRACT Renal interstitial fibrosis (RIF) is the main pathological manifestation of chronic kidney disease. Due to the complexity of the mechanism, there is no specific treatment for RIF in clinical practice. The abnormal activation of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway and the activation of downstream target genes are key drivers of RIF induction and progression. Traditional Chinese medicine has the characteristics of precise efficacy and minimal toxic side effects, and the occurrence and development of RIF can be regulated by multiple targets and mutual coordination. This review focuses on the PI3K/Akt signaling pathway and summarizes the potential targets and regulatory mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of RIF. It is found that various effective ingredients (such as sinomenine, mangiferin, coumarin derivatives from *Hydrangea paniculata*, etc.) and formulas (such as Fushengong decoction, Qi-Bang-Yi-Shen formula, etc.) of traditional Chinese medicine can inhibit fibroblast proliferation, improve inflammation and oxidative stress, maintain mitochondrial stability, and slow down ferroptosis through this pathway, thereby delaying the occurrence and progression of RIF.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; PI3K/Akt signaling pathway; renal interstitial fibrosis; action of mechanism

△ 基金项目 国家级大学生创新创业训练计划项目(No. 202311230035);黑龙江省自然科学基金项目(No.LH2021H120);齐齐哈尔医学科学院青年博士项目(No.QMSI2022B-03);齐齐哈尔医学科学院博士滚动支持项目(No.QMSI2023E-02);齐齐哈尔医学科学院重点培育项目(No.2024-ZDPY-002)

* 第一作者 讲师,硕士生导师,博士。研究方向:肾间质纤维化、高血压肾损伤、肾小管上皮细胞离子转运。E-mail:lixue_0720@163.com

慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)的发病率在世界范围内呈上升趋势,是一个全球性的公共卫生问题^[1]。在我国,CKD患病率高达10.8%^[2],严重危害人类健康。CKD发病机制复杂,其中肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是CKD的主要病理表现,临床特征为肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化^[3]。同时,

RIF 也被认为是各类型 CKD 进展至终末期肾功能衰竭的最终途径^[4]。药物干预与透析是目前延缓 RIF 发生进展的主要手段,然而长期使用带来的毒副作用和耐药性极大地降低了患者的生活质量。肾脏移植是一种有效的 CKD 治疗方法,但由于供体严重不足,且移植后患者易出现免疫排异反应和众多并发症^[5],难以广泛应用。

RIF 的发生机制尚未明确,这在一定程度上限制了 RIF 的临床诊疗。目前,磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路及 RIF 的研究较多,该通路及其大量下游靶点参与了抗 RIF 的调控过程。中药具有药效确切、毒副作用小等特点,可多靶点、多途径协同调控 RIF 的发生进展,同时与中医整体理念与辨证论治的主旨思想相匹配。本文以 PI3K/Akt 信号通路为核心,对中药在 RIF 治疗中的作用靶点及调控机制进行归纳,以期 RIF 的临床治疗提供参考。

1 PI3K/Akt 信号通路概述

PI3K 是一种细胞内磷脂酰肌醇激酶,具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性^[6]。同时 PI3K 作为 Akt 上游的直接靶蛋白,可参与调控细胞增殖及代谢,促进纤维化相关基因转录和蛋白质合成。越来越多研究表明,抑制 PI3K/Akt 信号通路上游因子 PI3K,可减少间质成纤维细胞标志物和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积,进而抑制 RIF 进程^[7-9]。Akt1 是 Akt 的亚型之一,是延缓 RIF 发生和进展的重要影响因子。缺乏 Akt1 可抑制急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)向 CKD 进展过程中的 RIF 和肾小管去分化^[9]。PI3K 首先被酪氨酸激酶激活,将磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸转化为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸^[10],进而促进 Akt 在质膜上的积累,使 Akt 在磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 的帮助下被磷酸化,活化的 Akt 在多种生理过程中发挥生物学功能^[11]。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)是 Akt 下游靶蛋白之一,是一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的 3 种亚型之一。研究表明,eNOS 基因缺失可减弱肾小管的应激反应,加剧肾小管损伤,导致 RIF 的发生^[12]。PTEN 基因是 PI3K/Akt 信号通路的主要负调节因子,已有研究发现,DNMT3a 基因通过负性调控 PTEN 基因,激活 PI3K/Akt 信号通路,诱导肾小管上皮细胞-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),从而加快 RIF 进程^[13]。

2 PI3K/Akt 信号通路在 RIF 发生进展中的作用机制

2.1 抑制肾成纤维细胞增殖

肾脏中活化的成纤维细胞可激活 ECM 相关组分,使其大量合成和分泌,并介导不可逆肾纤维化发生。研

究表明,PI3K/Akt/PTEN 信号通路可通过调节髓系成纤维细胞、巨噬细胞和 T 细胞的浸润,在肾脏炎症和纤维化的发病机制中起至关重要的作用^[14]。Samarakoon 等^[15]研究发现,缺失 PTEN 基因可促进肾成纤维细胞增殖,可通过 Smad 同源物 3(Smad3)和 p53 介导的纤维化基因诱发肾小管功能障碍,并与转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)协同诱导肾小管损伤和 RIF。

2.2 改善炎症反应与氧化应激

炎症反应可改变细胞内外环境,促进氧化自由基等物质的释放;氧化应激可激活炎症与纤维化的相关通路,刺激炎症细胞聚集和成纤维细胞分裂;二者与 RIF 的发生进展密不可分^[16]。提高 PI3K、Akt 蛋白的磷酸化水平,可抑制炎症通路的激活,降低促炎因子的表达,抑制肾脏氧化应激与纤维化^[17]。Yang 等^[18]研究发现,在肾纤维化小鼠的肾脏中,冬虫夏草可通过靶向作用于 PI3K/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路介导的自噬途径,改善炎症反应、氧化应激和肾纤维化。

2.3 调控线粒体稳态

线粒体稳态主要受自身的质量控制过程调节,如线粒体自噬、线粒体生物发生、线粒体融合分裂等生物学过程。PI3K/Akt 信号通路中的相关蛋白在激活状态下,可与多种调节线粒体功能的因子共同协作,在 RIF 的发生进展中起关键作用。Yao 等^[19]研究发现,靶向作用于 PI3K/Akt/eNOS 信号通路,可缓解线粒体功能障碍并减少线粒体活性氧的产生,改善肾纤维化。刘晓羽等^[20]研究发现,气虚血瘀症肾纤维化大鼠的肾组织中存在线粒体功能损伤,而三七可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路活化,调节线粒体稳态,延缓肾纤维化进程。

2.4 减缓铁死亡发生

铁死亡是一种铁依赖性的,区别于细胞凋亡、细胞自噬的新型细胞程序性死亡方式。肾纤维化的任何病理、生理机制都与纤维化疾病(如心肌病、肝硬化、特发性肺纤维化)高度一致,并且在几乎所有的纤维化疾病中都发现了细胞铁死亡^[21-22]。PI3K/Akt 信号通路被认为是细胞铁死亡的重要调节通路,抑制该通路活化,可使膀胱癌细胞发生铁死亡和凋亡^[23]。Li 等^[24]研究发现,抗氧化因子 FG-4592 对肾损伤的改善作用主要与 Akt/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)/核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路的激活有关,其可减缓肾损伤早期细胞铁死亡发生,从而延缓肾纤维化进展。

PI3K/Akt 信号通路调控 RIF 的机制见图 1。

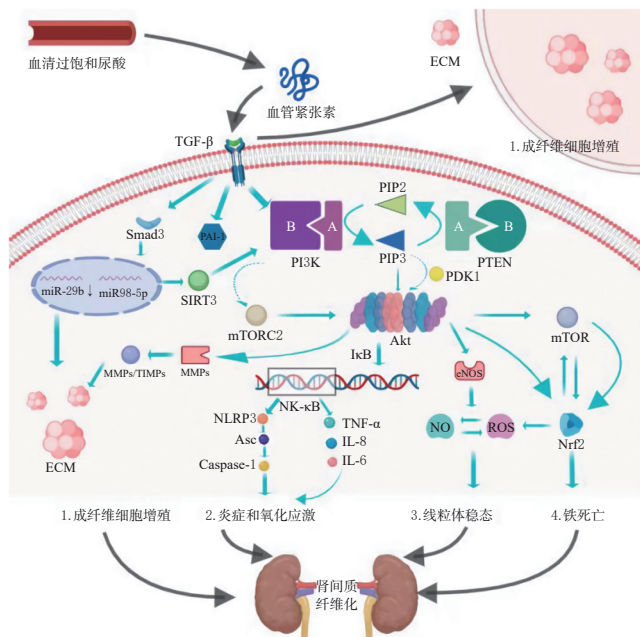


图1 PI3K/Akt信号通路调控RIF的机制

PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂; MMPs: 基质金属蛋白酶; TIMPs: 组织金属蛋白酶抑制剂; mTORC2: mTOR复合体2; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL: 白细胞介素; I κ B: 核因子 κ B的抑制蛋白; NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3; Asc: 凋亡相关斑点样蛋白质; Caspase: 胱天蛋白酶; SIRT3: 沉默信息调节因子3; PDK1: 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1; ROS: 活性氧; PIP2: 磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸。

3 中药通过PI3K/Akt信号通路靶向干预RIF

PI3K/Akt信号通路的异常激活及其下游靶基因的活化是RIF发生进展的关键诱因。近年来,关于中医药干预该通路防治RIF的研究逐渐丰富,具有利尿、消肿清热、化湿解毒等功效的中药有效成分及复方在RIF的防治中应用广泛,其中部分中药有效成分和复方可通过靶向调节PI3K/Akt信号通路发挥抗RIF的作用。

3.1 中药有效成分

3.1.1 姜黄素

姜黄为姜科多年生草本植物姜黄的干燥根茎,有破血行气、温经止痛、祛风疗痹的功效,姜黄素是从姜黄根茎中提取的一种黄色色素。Wang等^[25]采用单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)手术制备RIF小鼠模型,用50 mg/kg的姜黄素灌胃模型小鼠14 d后,发现姜黄素可抑制波形蛋白的表达,延缓RIF的进展;通过体外实验发现,姜黄素可降低TGF- β 和脂多糖诱导的人肾近端小管上皮细胞HK-2纤维化,同时下调细胞中磷酸化PI3K(phosphorylated PI3K, p-PI3K)、磷酸化Akt(phosphorylated Akt, p-Akt)蛋白的表达。由此提示,姜黄素可通过抑制PI3K/Akt信号通路,延缓RIF的进展。

3.1.2 青藤碱

青藤碱来源于莲叶桐科青藤属植物青藤,是一种具有生物活性的异喹啉生物碱,具有利尿消肿、祛风除湿

的功效。Gu等^[26]采用UUO手术制备RIF小鼠模型,用50、100 mg/kg的青藤碱灌胃模型小鼠14 d后,发现青藤碱可明显减轻模型小鼠的肾纤维化病理损伤,增加自噬体及外泌体的分泌,同时下调p-PI3K、p-Akt蛋白的表达。由此可见,青藤碱可通过抑制PI3K/Akt信号通路,延缓RIF的发生进展。

3.1.3 芦荟大黄素

大黄来源于蓼科植物大黄干燥的根茎,具有凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄的功效。芦荟大黄素为大黄抗菌的主要有效成分之一。Dou等^[27]采用UUO手术制备RIF小鼠模型,用20 mg/kg的芦荟大黄素灌胃模型小鼠14 d后,发现芦荟大黄素可明显改善模型小鼠的肾损伤;在体外实验中发现,敲除PI3K基因可增强芦荟大黄素对HK-2细胞纤维化的改善作用,下调HK-2细胞中p-Akt和mTOR的表达。由此提示,芦荟大黄素可通过下调PI3K、p-Akt、mTOR的表达抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路活化,达到改善RIF的目的。

3.1.4 芒果苷

知母为百合科植物知母的干燥根茎,具有清热泻火、滋阴润燥的功效。芒果苷为知母的主要活性成分之一。Song等^[28]以链脲佐菌素诱导糖尿病肾病晚期RIF小鼠模型,用15、30、60 mg/kg的芒果苷灌胃模型小鼠4周后,发现芒果苷可显著改善模型小鼠肾功能不全,下调纤连蛋白、I型胶原蛋白(collagen I, Col-I)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、TGF- β 的表达,上调PTEN的表达,降低PI3K和Akt蛋白的磷酸化水平,延缓RIF进展。由此提示,芒果苷可通过调控PTEN/PI3K/Akt信号通路来改善炎症反应和氧化应激,抑制RIF的进展。

3.1.5 槲皮素

槲皮素主要存在于壳斗科、小檗科、金丝桃科等多种植物中,是一种植源性黄酮类化合物,具有清热解毒、增强免疫、消肿利尿的功效。Tu等^[29]以0.5%腺嘌呤诱导RIF大鼠模型,用1.5、3 g/kg的槲皮素灌胃模型大鼠4周后,发现槲皮素可改善RIF模型大鼠肾功能,显著抑制肾组织细胞凋亡,减少大鼠体内水钠潴留,下调p-PI3K、p-Akt蛋白的表达。由此提示,槲皮素可通过靶向作用于PI3K/Akt信号通路,改善肾损伤,减慢RIF进程。

3.1.6 柚皮苷

柚皮苷主要存在于芸香科植物柚的果实中,是中药枳实、化橘红、骨碎补的有效成分之一,具有清热解毒、抑菌消炎的功效。Zhong等^[30]采用UUO手术制备RIF小鼠模型,用100 mg/kg的柚皮苷灌胃模型小鼠7 d后,发现柚皮苷可减轻模型小鼠肾组织损伤,促进肾功能恢复,下调 α -SMA表达,上调E-钙黏蛋白表达,减轻炎症

反应,抑制PI3K/Akt信号通路活化,从而延缓RIF进展。

3.1.7 白花蛇舌草提取物

白花蛇舌草为茜草科耳草属植物白花蛇舌草的全草,具有清热解毒、利湿通淋的功效。Li等^[31]以叶酸诱导RIF小鼠模型,用60、120 mg/kg的白花蛇舌草提取物灌胃模型小鼠14 d后,发现白花蛇舌草提取物可显著抑制巨噬细胞M2极化和模型小鼠肾组织中肝X受体 α 的表达以及PI3K、Akt蛋白的磷酸化,减轻肾纤维化;在体外实验中,白花蛇舌草提取物还可抑制受IL-4刺激的巨噬细胞的M2极化。由此提示,白花蛇舌草提取物可通过抑制肝X受体 α /PI3K/Akt信号通路激活,抑制巨噬细胞M2极化,从而延缓RIF进程。

3.1.8 圆锥绣球提取物

圆锥绣球是绣球科绣球属的灌木或小乔木,具有清热抗疟、截疟退热、消肿和中的功效。Wang等^[32]以阳离子白蛋白诱导膜性肾病(RIF和CKD是膜性肾病终末期的临床表征)大鼠模型,用7.5、15、30 mg/kg的圆锥绣球提取物灌胃模型大鼠9周后,发现圆锥绣球提取物能显著改善模型大鼠肾功能,抑制肾小球细胞增殖和ECM聚集;同时,其还能通过抑制补体激活和PI3K/Akt信号通路活化,协同发挥抗炎与抗RIF作用。

3.2 中药复方

3.2.1 复方肾华片

复方肾华片由黄芪、女贞子、姜黄、白芍、金银花、菝葜、苍术7味中药组成,具有活血化瘀、利尿消肿的功效,主要用于湿热蕴结所致急、慢性肾病的治疗。Li等^[33]采用5/6肾切除术诱导CKD大鼠模型,用0.117、0.234、0.468 g/kg的复方肾华片灌胃模型大鼠12周后,发现复方肾华片可显著抑制CKD大鼠肾组织中Col- I、 α -SMA、波形蛋白、p-PI3K和p-Akt的表达;应用PI3K激活剂740Y-P联合复方肾华片干预TGF- β 诱导的HK-2细胞,发现740Y-P可削弱复方肾华片对HK-2细胞中p-PI3K和p-Akt蛋白表达的抑制作用,阻断复方肾华片对肾脏的保护作用。由此提示,复方肾华片可通过抑制PI3K/Akt信号通路活化,改善RIF。

3.2.2 黄芪当归汤

黄芪当归汤是一种临床常用的经典中药配方,由黄芪和当归按质量比1:1制成,具有补气助阳、补血活瘀的功效,主要用于治疗贫血、慢性炎症。Yuan等^[34]采用UUO手术制备RIF小鼠模型,用0.7 g/kg的黄芪当归汤灌胃模型小鼠21 d后,发现黄芪当归汤可显著下调模型小鼠凋亡和PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达,抑制炎症反应和细胞凋亡,保护肾组织。由此提示,黄芪当归汤可靶向作用于PI3K/Akt等信号通路发挥肾脏保护作用。

3.2.3 复肾功方

复肾功方是郭子光教授总结60余年临床经验后创立的经验方,该方以六味地黄丸为基础,由黄芪、地黄、山药、牡丹皮、泽泻等13味中药组成,具有清热降火、滋补肾阴的功效,临床上主要用于改善肾功能、治疗肾纤维化。Luo等^[35]以0.5%腺嘌呤诱导CKD大鼠模型,用8 g/kg的复肾功方灌胃模型大鼠4周后,发现复肾功方能显著增强模型大鼠肾功能,减少RIF,促进肾组织修复,下调p-PI3K和p-Akt蛋白表达。由此提示,复肾功方可抑制PI3K/Akt信号通路活化,改善RIF。

3.2.4 气邦益肾方

气邦益肾方由黄芪、地黄、牛蒡、三七、芍药、黑豆6味中药组成,具有补气益肾、祛湿化瘀的功效,主要用于治疗消渴症引起的CKD。Wang等^[36]以链脲佐菌素诱导糖尿病肾病晚期大鼠模型,用10、20 mg/kg的气邦益肾方灌胃模型大鼠12周后,发现气邦益肾方可改善模型大鼠肾功能,下调PI3K和Akt蛋白表达,延缓RIF进程。由此提示,气邦益肾方可通过抑制PI3K/Akt信号通路活化,延缓糖尿病肾病晚期大鼠RIF进程。

3.2.5 虫草益肾汤

虫草益肾汤已在临床应用多年,具有补虚祛湿、消补结合的功效,在临床上主要用于缓解CKD患者肾脏恶化及相应临床症状。Fan等^[37]采用UUO手术制备RIF大鼠模型,用0.657 g/kg的虫草益肾汤灌胃模型大鼠7 d后,发现虫草益肾汤可逆转模型大鼠术后的严重RIF,下调PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达,激活肾小管上皮细胞自噬,促进线粒体降解,减少组织氧化应激损伤。由此提示,虫草益肾汤可通过抑制PI3K/Akt信号通路活化,逆转RIF。

4 总结与展望

中医对RIF的概念仍无明确定义,根据RIF的临床表现及发病病位,可将其归属于“水肿”“关格”“癃闭”“虚劳”等范畴,以气虚血瘀型为主,兼有痰湿互结,治法以扶正活血、化瘀祛湿为主^[38]。目前,尚无针对肾纤维化的临床一线特效用药,现阶段用药主要集中于抗炎类药物(如非甾体类、糖皮质激素类等)、降压类药物(如利尿类、 β 受体阻滞剂等)、免疫抑制剂。近年来,中药防治肾纤维化效果显著,其作用机制研究的相关报道较多。本文综述发现,多种中药有效成分(如芒果苷、青藤碱、圆锥绣球提取物等)以及复方(如复肾功方、气邦益肾方等)可通过调控IL-6、Col- I、TNF- α 、 α -SMA等蛋白表达,改善CKD病理损伤,减慢诱导肾小管上皮细胞EMT进程,延缓基质沉积和重塑,同时还可通过靶向调控PI3K/Akt信号通路,发挥抑制成纤维细胞增殖、改善炎症反应与氧化应激、维持线粒体稳态、减缓铁死亡发生

等作用,从多种途径抑制肾纤维化的形成。

当前的研究工作仍面临诸多亟待解决的难题和挑战:(1)中药靶向作用于PI3K/Akt信号通路干预RIF的研究主要停留在早期的细胞、动物层面,临床试验较少。今后的工作需要更有力的临床研究来证实中药的抗RIF疗效。(2)现有的研究体系尚不够完善,多数研究在实验中并未将信号通路的上、下游相关抑制剂纳入对照设计,这在一定程度上限制了研究的深度和广度;同时,大部分研究仍停留在单一信号通路的层面,未能全面、系统地探索信号通路之间的交互作用。今后的工作需要更加注重实验设计的完整性,引入更多的对照因素,并深化对多信号通路交互作用的研究。(3)临床药物应用的前提主要是其疗效性和安全性,尽管中医药的临床运用疗效明确,但是中药种类繁多,药物相混后化学成分变得更为纷繁复杂,这无疑增加了对其药理研究的难度。现代医学对中医药各种有效成分的研究仍不充分,对其具体作用机制仍有待深入探讨。中药治疗是一个持久且渐进的过程,在这个过程中,全面评估药物对机体其他代谢器官可能造成的潜在损伤,是确保治疗效果与安全性的关键环节。今后的工作需要充分利用现代技术,探索中医药的多靶点、多途径调控作用,实现中药从实验药理向临床药理的转变,为RIF传统中药治疗提供新的思路。

参考文献

[1] LIU J, YANG F, WAHEED Y, et al. The role of roxadustat in chronic kidney disease patients complicated with anemia[J]. *Korean J Intern Med*, 2023, 38(2): 147-156.

[2] ZHANG L X, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.

[3] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, et al. Chronic kidney disease[J]. *Lancet*, 2017, 389 (10075): 1238-1252.

[4] BREYER M D, BÖTTINGER E, BROSIUS F C 3rd, et al. Mouse models of diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(1): 27-45.

[5] THURLOW J S, JOSHI M, YAN G F, et al. Global epidemiology of end-stage kidney disease and disparities in kidney replacement therapy[J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(2): 98-107.

[6] FRUMAN D A, CHIU H, HOPKINS B D, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. *Cell*, 2017, 170 (4): 605-635.

[7] RODRÍGUEZ-PEÑA A B, GRANDE M T, ELENO N, et al. Activation of ERK1/2 and Akt following unilateral ureteral obstruction[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(2): 196-209.

[8] ZHOU T, LUO M, CAI W, et al. Runt-related transcrip-

tion factor 1 (RUNX1) promotes TGF- β -induced renal tubular epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and renal fibrosis through the PI3K subunit p110 δ [J]. *EBioMedicine*, 2018, 31: 217-225.

[9] KIM I Y, PARK Y K, SONG S H, et al. Role of Akt1 in renal fibrosis and tubular dedifferentiation during the progression of acute kidney injury to chronic kidney disease [J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(4): 962-974.

[10] HUANG X J, LIU G H, GUO J, et al. The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483-1496.

[11] YU L, BORDER W A, HUANG Y F, et al. TGF-beta isoforms in renal fibrogenesis[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(3): 844-856.

[12] NISHIMURA K, TAGUCHI K, KISHI S, et al. Dual disruption of eNOS and ApoE gene accelerates kidney fibrosis and senescence after injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 556: 142-148.

[13] HU T T, CHEN F, CHEN D, et al. DNMT3a negatively regulates PTEN to activate the PI3K/Akt pathway to aggravate renal fibrosis[J]. *Cell Signal*, 2022, 96: 110352.

[14] AN C L, JIAO B H, DU H, et al. Myeloid PTEN deficiency aggravates renal inflammation and fibrosis in angiotensin II -induced hypertension[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 983-991.

[15] SAMARAKOON R, HELO S, DOBBERFUHL A D, et al. Loss of tumour suppressor PTEN expression in renal injury initiates SMAD3- and p53-dependent fibrotic responses[J]. *J Pathol*, 2015, 236(4): 421-432.

[16] AKAMO A J, ROTIMI S O, AKINLOYE D I, et al. Naringin prevents cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rats by attenuating oxidative stress, fibrosis, and inflammation[J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 153: 112266.

[17] SHI H H, ZHANG L Y, CHEN L P, et al. EPA-enriched phospholipids alleviate renal interstitial fibrosis in spontaneously hypertensive rats by regulating TGF- β signaling pathways[J]. *Mar Drugs*, 2022, 20(2): 152.

[18] YANG F, ZHANG Y Y, DONG L, et al. *Cordyceps cicadae* ameliorates inflammatory responses, oxidative stress, and fibrosis by targeting the PI3K/mTOR-mediated autophagy pathway in the renal of MRL/LPR mice[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(1): e1168.

[19] YAO L, LIANG X H, LIU Y M, et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone ameliorates mitochondrial dysfunction via PI3K/Akt/eNOS signaling pathway in diabetic tubulopathy[J]. *Redox Biol*, 2023, 68: 102946.

[20] 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.
- LIU X Y, HUANG Z M, QIU S B, et al. Mechanism of *Notoginseng radix* et rhizoma in regulating PI3K/Akt/mTORC1-mitochondrial energy metabolism to treat chronic renal failure in rats with blood stasis syndrome[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(7):1888-1895.
- [21] LIU Y, WANG J Y. Ferroptosis, a rising force against renal fibrosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 7686956.
- [22] 邱莎, 杨丽, 谭睿陟, 等. 黄柏酮对单侧输尿管梗阻模型小鼠肾间质纤维化及铁死亡的影响[J]. 中国药房, 2023, 34(5):554-559.
- QIU S, YANG L, TAN R Z, et al. Effects of obacunone on renal interstitial fibrosis and ferroptosis in unilateral ureteral obstruction model mice[J]. China Pharm, 2023, 34(5):554-559.
- [23] HAO J L, ZHANG W Q, HUANG Z Q. Bupivacaine modulates the apoptosis and ferroptosis in bladder cancer via phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(3):6794-6806.
- [24] LI X, ZOU Y, XING J, et al. Pretreatment with roxadustat (FG-4592) attenuates folic acid-induced kidney injury through anti-ferroptosis via Akt/GSK-3 β /Nrf2 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:6286984.
- [25] WANG Z H, CHEN Z, LI B S, et al. Curcumin attenuates renal interstitial fibrosis of obstructive nephropathy by suppressing epithelial-mesenchymal transition through inhibition of the TLR4/NF- κ B and PI3K/Akt signalling pathways[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1):828-837.
- [26] GU H P, LI J R, NI Y H. Sinomenine improves renal fibrosis by regulating mesenchymal stem cell-derived exosomes and affecting autophagy levels[J]. Environ Toxicol, 2023, 38(10):2524-2537.
- [27] DOU F, LIU Y T, LIU L M, et al. Aloe-emodin ameliorates renal fibrosis via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. Rejuvenation Res, 2019, 22(3):218-229.
- [28] 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.
- [29] TU H T, MA D H, LUO Y Y, et al. Quercetin alleviates chronic renal failure by targeting the PI3K/Akt pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12(1):6538-6558.
- [30] ZHONG Y N, LI X, XIE J, et al. Network pharmacology combined with molecular docking and experimental validation to reveal the pharmacological mechanism of naringin against renal fibrosis[J]. Open Med (Wars), 2023, 18(1):20230736.
- [31] LI X Y, HUANG X, FENG Y M, et al. Cylindrin from *Imperata cylindrica* inhibits M2 macrophage formation and attenuates renal fibrosis by downregulating the LXR- α /PI3K/Akt pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 950:175771.
- [32] WANG W D, SHENG L, CHEN Y Y, et al. Total coumarin derivatives from *Hydrangea paniculata* attenuate renal injuries in cationized-BSA induced membranous nephropathy by inhibiting complement activation and interleukin 10-mediated interstitial fibrosis[J]. Phytomedicine, 2022, 96:153886.
- [33] LI R, SHI C R, WEI C T, et al. Fufang Shenhua tablet inhibits renal fibrosis by inhibiting PI3K/Akt[J]. Phytomedicine, 2023, 116:154873.
- [34] YUAN H, WU X L, WANG X M, et al. Chinese herbal decoction astragalus and angelica exerts its therapeutic effect on renal interstitial fibrosis through the inhibition of MAPK, PI3K-Akt and TNF signaling pathways[J]. Genes Dis, 2022, 9(2):510-521.
- [35] LUO H Y, WANG M N, XU K, et al. Effect of Fusheng-gong decoction on PTEN/PI3K/Akt/NF- κ B pathway in rats with chronic renal failure via dual-dimension network pharmacology strategy[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:807651.
- [36] WANG Z, JIAN G H, CHEN T, et al. The Qi-Bang-Yi-Shen formula ameliorates renal dysfunction and fibrosis in rats with diabetic kidney disease via regulating PI3K/Akt, ERK and PPAR γ signaling pathways[J]. Eur J Histochem, 2023, 67(1):3648.
- [37] FAN Z L, CHEN J J, YANG Q R, et al. Network pharmacology and experimental validation to reveal the pharmacological mechanisms of chongcaoyishen decoction against chronic kidney disease[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9:847812.
- [38] 李荣荣, 马华, 田树杰, 等. 芪红通瘀饮对肾间质纤维化大鼠肾组织 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4):1755-1759.
- LI R R, MA H, TIAN S J, et al. Effects of Qihong tongyu decoction on Wnt/ β -catenin signaling pathway in renal tissue of rats with renal interstitial fibrosis[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(4):1755-1759.

(收稿日期:2024-01-20 修回日期:2024-06-18)

(编辑:邹丽娟)