

DOI: 10.13376/j.cbls/2019041

文章编号: 1004-0374(2019)03-0284-05

# mTOR信号通路在糖尿病肾病发病机制中作用的研究进展

黎池健, 黄玉香, 许伟成, 钱 格, 李永强\*

(南方医科大学第三附属医院, 广州 510500)

**摘 要:** 糖尿病肾病是目前终末期肾脏疾病的主要原因, 给患者家庭及社会带来沉重负担, 如何预防及治疗糖尿病肾病成为亟需解决的问题。然而, 糖尿病肾病的发病机制极其复杂, 其中 mTOR 信号通路在其中扮演着重要角色。该综述主要总结了 mTOR 信号通路对糖尿病肾病的影响并阐述其可能存在的机制, 希望能够给予同行些许借鉴。

**关键词:** mTOR 信号通路; 糖尿病肾病; 雷帕霉素

**中图分类号:** Q257; R587.2      **文献标志码:** A

## The advances of mTOR signal pathway in diabetes kidney disease

LI Chi-Jian, HUANG Yu-Xiang, XU Wei-Cheng, QIAN Ge, LI Yong-Qiang\*

(The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510500, China)

**Abstract:** Diabetic nephropathy, one of the main causes of end-stage renal disease, not only brings a heavy burden to a family, but also becomes a big problem to society nowadays. Preventing and curing the disease have become an urgent problem to be solved. However, the pathogenesis of diabetes kidney disease is so complex that it is extremely hard to deal with, in which mTOR signaling pathway plays an important role. This review mainly summarizes the effect of mTOR signal pathway on diabetes kidney disease and elaborates the possible mechanism, hoping to give some reference to the peers.

**Key words:** mTOR signal pathway; diabetes kidney disease; rapamycin

糖尿病的发病率在中国和世界范围内迅速升高, 中国是糖尿病患者最多的国家。据统计, 中国成年人中糖尿病的患病率约为 10.9%, 到 2030 年, 中国糖尿病患者预计将超过 1.5 亿<sup>[1]</sup>。糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN 或 diabeto kidney disease, DKD) 是糖尿病严重的并发症, 是终末期肾脏疾病的重要致病因素。据报道, 35%~40% 的 1 型或 2 型糖尿病患者最终发展为糖尿病肾病, 糖尿病肾病显著增加了糖尿病患者的死亡率, 不仅为患者本人及家庭带来了沉重的压力, 也对社会造成了巨大的经济负担<sup>[2]</sup>。因此, 及早发现及治疗糖尿病肾病迫在眉睫。但是, 由于糖尿病肾病的发病机制极其复

杂, 目前尚无有效的治疗手段。导致 DN 发生发展的因素主要包括长期慢性高血糖、晚期糖基化终产物、生长因子及 mTOR 信号通路等, 而长期高血糖是 DN 发展的主要危险因素<sup>[3-4]</sup>。其中, mTOR 信号通路是信号网络的中心环节, 在糖尿病肾病中有着举足轻重的作用。

## 1 mTOR信号通路

雷帕霉素是一种大环内脂类化合物, 雷帕霉素靶蛋白 (TOR) 是雷帕霉素的靶蛋白, 它是一种在进化上极其保守的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, 首先在酵母中发现。随后, 在大鼠中发现一种能与雷帕霉

收稿日期: 2018-09-03; 修回日期: 2018-12-02

基金项目: 广东省科学与技术厅基金项目(2014A020212662); 广州市天河区科技计划重点项目(201704-KW011); 广东省自然科学基金项目(2016A030313559); 南方智谷(CXTD004, 2014); 南方医科大学科技项目(CX2016N018)

\*通信作者: E-mail: liyongqiang851@163.com

素结合并与酵母 TOR 同源的蛋白质, 命名为“哺乳动物雷帕霉素靶蛋白”, 即 mTOR。mTOR 的结构域有 HEAT 重复域、FAT 域、FRB 域等。其中 FRB 结构域是 mTOR 与雷帕霉素的结合位点, mTOR 在哺乳动物细胞有两种复合体——mTORC1 与 mTORC2。mTORC1 由 mTOR、raptor、deaptor、PRAS40 和 mSLT8 组成; mTORC2 则由 mTOR、rictor、sin1、mSLT8、deaptor 及 protor 构成。以往认为, mTORC1 对雷帕霉素敏感, 而 mTORC2 对雷帕霉素不敏感。但实际上, 长期雷帕霉素处理 mTOR 蛋白后, 雷帕霉素通过影响 mTORC2 的合成干扰下游通路。mTORC1 上游调节因子主要是生长因子、胰岛素、氧气、能量以及营养状况等<sup>[5-6]</sup>。生长因子和胰岛素主要通过 PI3K/AKT/mTORC1 通路对 mTORC1 进行调节, 上游调控因子通过酪氨酸激酶受体活化磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K), 将磷脂酰肌醇 2 磷酸 (PIP2) 转化为磷脂酰肌醇 3 磷酸 (PIP3), 激活的 PI3K 活化 AKT, AKT 直接激活 mTORC1。另外, 活化的 AKT 还能通过 TSC 复合体间接调控 mTORC1。TSC 复合体由 TSC1、TSC2 和 TBC1D7 组成, 是一种具有 GTP 酶活性的异源三聚体, 对 mTORC1 信号通路起负性调节作用<sup>[7]</sup>。mTORC1 信号通路的上游正向调控因子是 Rheb, TSC 能把有活性的 Rheb 转化为无活性形式, 发挥其负性调控作用。mTORC1 的下游主要是 S6K1 及 4EBP1 这两个效应器, 两者在蛋白质合成过程中发挥重要作用。mTORC1 磷酸化 S6K1, 使底物 S6 磷酸化, 促进翻译进行<sup>[4,8]</sup>。胰岛素/PI3K 信号通路是 mTORC2 上游主要调控因子。mTORC2 亚基 mSin1 中有一个称为 pH 的结构域, 它参与了 mTORC2 活性的调节。在缺乏胰岛素时, mTORC2 的活性受到 mSin1 的抑制, 而活化 PI3K 产生 PIP3 解除抑制, 恢复 mTORC2 的活性。与此同时, 活化的 mSin1 通过正反馈途径源源不断地产生 AKT<sup>[9]</sup>。AGC 蛋白激酶家族 (PKC、PKA 与 PKG) 是 mTORC2 的主要下游信号, 参与了肌动蛋白骨架的调节及细胞骨架的重构<sup>[9]</sup>。

## 2 mTOR信号通路与糖尿病肾病

### 2.1 mTOR与细胞增殖及肥大

肾脏肥大是糖尿病肾病的病理改变, 主要表现在肾小球肥大及细胞外基质扩增<sup>[10]</sup>。糖尿病肾病时, mTOR 信号通路的激活存在于多种肾脏细胞, 其中, 系膜细胞与足细胞的增殖肥大发挥着重要作用。

肾小球硬化是糖尿病肾病特征性的病理改变,

系膜细胞增殖是肾小球硬化的主要致病因素, 系膜细胞的增殖及细胞外基质的过度积累最终会导致肾脏的纤维化。因此, 抑制系膜细胞的增殖可以有效地缓解糖尿病肾病。在正常情况下, 肾小球系膜细胞在维持系膜基质稳态、调节肾小球滤过率、吞噬凋亡细胞等方面发挥重要功能。糖尿病肾病患者系膜细胞内 mTORC1 信号通路激活, S6K1 及 4EBP1 高表达, 引起细胞的过度增殖与肥大。Han 等<sup>[11]</sup>以雷公藤 (TP) 处理后系膜细胞后, 细胞增殖生物标记物 Ki-67 和 PCNA 水平降低, 说明 TP 通过抑制 PDK1/Akt/mTORC1 信号通路抑制系膜细胞的增殖。事实上, 高糖、晚期糖基化终产物, 以及过量的游离脂肪酸均会促进系膜细胞的增殖, 导致细胞外基质的积累, 因此, 抑制系膜细胞的增殖有望成为治疗糖尿病肾病的一种手段<sup>[12]</sup>。此外, 也有报道 mTORC2 参与了系膜细胞的肥大<sup>[13]</sup>。

足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分。在糖尿病肾病早期, 为了适应肾小球的高滤过状态, 足细胞须作出适应性改变。然而, 足细胞是一种终末分化细胞<sup>[14]</sup>。据报道 mTOR 信号通路参与了足细胞的肥大, 然而 mTORC1 信号通路过度激活使足细胞过度肥大, 引起足突消失, 最后从基底膜上脱落<sup>[15]</sup>, 而抑制 mTOR 通路则可保护足细胞并阻止 DN 的进展<sup>[16]</sup>。这表明足细胞的稳态需要适度的 mTORC1 活性, 抑制过度激活的 mTORC1 可保护足细胞, 延缓糖尿病肾病的进展。

### 2.2 mTOR与细胞自噬

自噬, 意为“自己吃自己”, 起源于希腊, 是一个进化保守的自我降解过程, 在饥饿、缺氧、感染、营养信号等多种条件下激活。mTORC1 是糖尿病肾病重要的自噬调节因子之一。正常细胞中, mTORC1 磷酸化 ULK 1 负性调节自噬, 抑制其活性。暴露于应激信号时, mTORC1 受到抑制, 自噬激活。多种肾脏细胞参与了糖尿病肾病状态下的自噬过程, 其中, 肾小管上皮细胞、足细胞目前研究较多<sup>[17-19]</sup>。

正常状态下, 肾小管上皮细胞处于低水平自噬状态; 应激时, 自噬活性增加, 发挥肾脏保护作用。例如, 糖尿病肾病时, 滤过的蛋白质是一种刺激物, 上调上皮细胞自噬水平, 发挥肾脏保护作用。据报道, 糖尿病患者中蛋白尿所致肾小管间质病变的严重程度与肾病预后密切相关。高糖通过激活 mTORC1 信号通路抑制肾小管上皮细胞的自噬, 使自噬总体处于低水平状态, 进而导致肾小管损伤。另外, 高糖所致的晚期糖基化终末产物 (AGEs) 也参与了糖

尿病肾病的进展。正常情况下,肾小管上皮细胞通过自噬促进溶酶体生成,抑制 AGEs 的积累;但糖尿病时,自噬能力受损,不能清除损伤的溶酶体,导致 AGEs 积累。AGEs 的过载反过来又会引起溶酶体功能障碍,破坏 AGEs 的清除,导致恶性循环。此外,也有报道肥胖会降低肾小管自噬水平。抑制 mTOR 信号通路可以恢复自噬水平,发挥保护肾脏的功能<sup>[18,20]</sup>。

与肾小管上皮细胞不同,正常状态下足细胞内自噬水平较高。高水平的自噬是足细胞内稳态自我修复的机制<sup>[2]</sup>。Cin 等<sup>[21]</sup>特异性敲除大鼠足细胞的 mTORC1 基因,结果大鼠出生 3 周后出现蛋白尿,5 周发展为终末期肾衰竭。进一步检查发现,自噬标记物 LC3、自噬体等都处于高表达水平,表明敲除大鼠 mTORC1 基因导致自噬过度激活;相似地,用雷帕霉素处理人类永生系足细胞也出现了类似情况,这表明过度自噬会出现相应临床症状。相反,暴露于高糖 48 h 后,永生系大鼠足细胞出现了自噬降低的现象;从 STZ 诱导的糖尿病大鼠足细胞及糖尿病患者身上提取的足细胞也出现自噬水平下降。上述表明,高血糖状态下,自噬处于抑制状态。另外,还有报道糖尿病肥胖患者脂肪素 apelin 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制足细胞自噬,导致足细胞凋亡和大量蛋白尿<sup>[22]</sup>。Xiao 等<sup>[23]</sup>用雷帕霉素处理糖尿病大鼠模型,结果表明,雷帕霉素有效促进大鼠足细胞自噬水平并缓解糖尿病所致的肾损伤。Wang 等<sup>[24]</sup>进一步证明,芒果苷通过下调 mTOR 磷酸化诱导糖尿病足细胞自噬,延缓糖尿病肾病的进展。综合以上数据, mTORC1 信号通路在调节自噬中发挥着重要作用,在足细胞内自噬水平过度激活或减低都会出现相应的临床症状。自噬有望成为预防或减轻糖尿病肾病的潜在治疗靶点,这为如何合理应用雷帕霉素治疗糖尿病肾病提供了新思路。另外, Eid 等<sup>[25]</sup>发现 mTORC2 介导了糖尿病肾病足细胞损伤,他们使用 siRNA 靶向沉默 Rictor,结果降低了 NOX 1 和 NOX 4 及 NADPH 氧化酶活性,减少了足细胞的凋亡,而且抑制 mTORC2 对 mTORC1 的活性没有影响,表明高糖引起 mTORC2 激活介导的足细胞损伤不依赖于 mTORC1。

### 2.3 mTOR与细胞外基质沉积及肾小管间质纤维化

细胞外基质蛋白 (ECM),如胶原、层黏连蛋白和纤维连接蛋白等的沉积。ECM 表达增加导致肾小球和肾小管基底膜增厚,系膜基质增多,最终导致肾小球硬化和肾小管间质纤维化。众多证据表明,

PI3K/AKT/mTORC1 信号通路参与了 ECM 的沉积及小管间质的纤维化。

Mariappan 等<sup>[26]</sup>发现,高糖时,肾近端上皮细胞激活 mTORC1 信号通路导致层黏连蛋白  $\beta 1$  合成增加。Lieberthal 和 Lecine<sup>[27]</sup>发现,激活 mTORC1 通路导致 ECM 表达增加、GBM 和 TBM 增厚以及系膜基质产生。应用雷帕霉素缓解上述病理改变。类似地, Lloberas 等<sup>[28]</sup>发现,糖尿病大鼠磷酸化的 AKT、mTORC1 及 ECM 含量比非糖尿病大鼠多。应用 mTOR 抑制剂西罗莫司后, AKT、mTORC1 及 ECM 的水平显著降低。另外, Sataranatarajan 等<sup>[29]</sup>发现,高糖时大鼠近端肾小管 mTORC1 信号通路激活,刺激 mRNA 翻译的起始,促进细胞外基质层黏连蛋白 -1 的表达,促进了小管间质的纤维化,而用雷帕霉素治疗,小管间质纤维化症状缓解。此外,近端肾小管存在血小板衍生生长因子受体  $\beta$  (PDGFR $\beta$ ),糖尿病状态下,该受体高表达。PDGFR $\beta$  受体磷酸化后激活 AKT/mTORC1 信号通路,近端肾小管上皮细胞合成 I 型胶原 ( $\alpha 2$ ),导致小管间质纤维化。使用特异性抑制剂 JNJ-10198409 或用 siRNAs 靶向阻断 PDGFR $\beta$  磷酸化,可减缓近端肾小管上皮细胞合成 I 型胶原 ( $\alpha 2$ ),减轻小管间质的纤维化<sup>[30]</sup>。Lieberthal 和 Levine<sup>[27]</sup>研究表明, mTORC1 一方面促进 TGF- $\beta 1$  等促纤维细胞因子表达,促进纤维化;另一方面直接促进成纤维细胞增殖及胶原合成,促进纤维化发展,还参与了上皮间质转化过程。

### 2.4 mTOR参与了炎症反应与免疫反应

炎症及免疫反应参与糖尿病肾病的发展。高糖往往伴随着促炎细胞因子的增加,这些细胞因子多数来源于巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞<sup>[31]</sup>。雷帕霉素不仅能明显地抑制与糖尿病肾病相关炎症细胞(如淋巴细胞及巨噬细胞)浸润,还能改善肾内促炎细胞因子和趋化因子释放,如单核细胞趋化蛋白 -1、RANTES、IL-8 和 Fractaline 等。Lieberthal 和 Levine<sup>[27]</sup>报道,雷帕霉素通过抑制 T 细胞及 B 细胞增殖及克隆扩增抑制糖尿病肾病的进展。Toll 样受体 4 (TLR 4) 与肾脏疾病的进展密切相关,主要参与免疫反应,白细胞介素 17 (IL-17) 通路激活产生炎症细胞因子。Yu 等<sup>[32]</sup>发现,这两者在糖尿病肾病中有着密切关系。他们通过实验发现,糖尿病肾病早期,TLR4 和 IL-17 处于高水平状态,雷帕霉素抑制 mTOR 信号通路,降低 TLR4 和 IL-17 的表达;TLR4 过度表达可能是因为激活 Th17 细胞。Tang 等<sup>[33]</sup>报道, C 反应蛋白通过 CD32b-SMAD3-



mTOR 通路诱导肾脏纤维化。综上所述, mTOR 参与了糖尿病肾病中的炎症反应及免疫反应, 而且两者之间或许存在着密切关系。

### 3 总结与讨论

目前糖尿病肾病的发病率逐年上升, 中国面临着巨大的挑战, 及早发现并治疗糖尿病肾病成为亟需解决的问题。mTOR 位于复杂网络信号的中心环节, 在糖尿病肾病中发挥着重要作用, mTOR 信号通路的激活参与了多种肾脏固有细胞的增殖与肥大, 调节了肾脏细胞的自噬水平, 促进了肾脏细胞外基质的形成与肾脏的纤维化, 其对炎症与免疫反应还具有调节作用。抑制 mTOR 信号通路, 提供了一种治疗糖尿病肾病的新思路。

Fan 等<sup>[34]</sup>的动物实验表明, 敲除内皮细胞 mTORC1, 激活自噬、减轻氧化应激及炎症反应使糖尿病小鼠后肢缺血得到改善, 那么, 若能特异性敲除或沉默肾脏血管的 mTORC1 是否也能改善糖尿病肾病的症状? 此外, 尽管动物试验及临床试验都表明抑制 mTOR 信号通路可延缓糖尿病肾病发展, 但是, 应用 mTORC 抑制剂时还应密切关注其副作用, 因为 Sivertsson 等<sup>[35]</sup>研究发现, mTOR 抑制剂会加速慢性肾脏疾病的发展。此外, 目前的研究多数集中在 mTORC1 信号通路, 而对 mTORC2 的研究较少, 正如上所述, 长期使用雷帕霉素会对 mTORC2 产生影响, 那上述细胞的形态学及功能的改变是否有 mTORC2 的参与, mTORC1 与 mTORC2 是否存在着某些联系, mTORC2 是否也参与了糖尿病肾病的发生发展, 这些问题都值得思考。进一步阐明糖尿病肾病中的 mTOR 信号通路, 有望为糖尿病肾病的治疗提供有效方法。

糖尿病肾病目前尚无有效的治疗手段。mTOR 信号通路参与了糖尿病肾病发生发展, 抑制 mTOR 信号通路在实验动物中也取得了较满意的结果, 这为临床治疗糖尿病肾病提供了一种新思路, 但是目前 mTOR 信号通路的研究尚未完全透彻, 尤其关于 mTORC2 的研究较少, 相信随着 mTOR 信号通路在糖尿病肾病中发挥作用机制的进一步阐明, mTOR 抑制剂必定会造福全人类。

### [参 考 文 献]

- [1] Wu F, Li S, Zhang N, et al. Hispidulin alleviates high-glucose-induced podocyte injury by regulating protective autophagy. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 307-14
- [2] Yuan CM, Nee R, Ceckowski KA, et al. Diabetic nephropathy as the cause of end-stage kidney disease reported on the medical evidence form CMS2728 at a single center. *Clin Kidney J*, 2017, 10: 257-62
- [3] Lee EJ, Kang MK, Kim DY. Chrysin inhibits advanced glycation end products-induced kidney fibrosis in renal mesangial cells and diabetic kidneys. *Nutrients*, 2018, 10: 882
- [4] Han P, Zhan H, Shao M, et al. Niclosamide ethanolamine improves kidney injury in db/db mice. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 144: 25-33
- [5] Yang H, Jiang X, Li B, et al. Structural mechanisms of mTORC1 activation by RHEB and inhibition by PRAS40. *Nature*, 2017, 552: 368-73
- [6] Benavides-Serrato A, Lee J, Holmes B, et al. Specific blockade of Rictor-mTOR association inhibits mTORC2 activity and is cytotoxic in glioblastoma, 2017, 12: E1176
- [7] Dibble CC, Elis W, Menon S, et al. TBC1D7 is a third subunit of the TSC1-TSC2 complex upstream of mTORC1. *Mol Cell*, 2012, 47: 535-46
- [8] Peng H, Kasada A, Ueno M, et al. Distinct roles of Rheb and raptor in activating mTOR complex 1 for the self-renewal of hematopoietic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495: 1129-35
- [9] Yang G, Murashige DS, Humphrey SJ, et al. A positive feedback loop between Akt and mTORC2 via SIN1 phosphorylation. *Cell Rep*, 2015, 12: 937-43
- [10] Bera A, Das F, Ghosh-Choudhury N, et al. Reciprocal regulation of miR-214 and PTEN by high glucose regulates renal glomerular mesangial and proximal tubular epithelial cell hypertrophy and matrix expansion. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 313: C430-47
- [11] Han F, Xue M, Chang Y, et al. Triptolide suppresses glomerular mesangial cell proliferation in diabetic nephropathy is associated with inhibition of PDK1/Akt/mTOR pathway. *Int J Biol Sci*, 2017, 13: 1266-75
- [12] Chen J, Zhao D, Zhu M, et al. Paeoniflorin ameliorates AGEs-induced mesangial cell injury through inhibiting RAGE/mTOR/autophagy pathway. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1362-9
- [13] Das F, Ghosh-Choudhury N, Mariappan MM, et al. Hydrophobic motif site-phosphorylated protein kinase CII between mTORC2 and Akt regulates high glucose-induced mesangial cell hypertrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 310: C583-96
- [14] Sha W, Shen L, Zhou L, et al. Silencing of CXCL12 performs a protective effect on C5b-9-induced injury in podocytes. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50: 1535-44
- [15] Gödel M, Hartleben B, Herbach N, et al. Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2197-209
- [16] Han P, Shao M, Guo L, et al. Niclosamide ethanolamine improves diabetes and diabetic kidney disease in mice. *Am J Transl Res*, 2018, 10:1071-84
- [17] Park JM, Jung CH, Seo M, et al. The ULK1 complex mediates mTORC1 signaling to the autophagy initiation machinery via binding and phosphorylating ATG14.

- Autophagy, 2016, 12: 547-64
- [18] Yang D, Livingston MJ, Liu Z, et al. Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75: 669-88
- [19] Tu Y, Gu L, Chen D, et al. Rhein inhibits autophagy in rat renal tubular cells by regulation of AMPK/mTOR signaling. *Sci Rep*, 2017, 7: 43790
- [20] Yamahara K, Kume S, Koya D, et al. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24: 1769-81
- [21] Cin DP, Onay T, Paltoo A, et al. Inhibition of mTOR disrupts autophagic flux in podocytes. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 412-20
- [22] Liu Y, Zhang J, Wang Y, et al. Apelin involved in progression of diabetic nephropathy by inhibiting autophagy in podocyte. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e3006
- [23] Xiao T, Guan X, Nie L, et al. Rapamycin promotes podocyte autophagy and ameliorates renal injury in diabetic mice. *Mol Cell Biochem*, 2014, 394: 145-54
- [24] Wang X, Gao L, Lin H, et al. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression and protects podocyte function via autophagy in diabetic rat glomeruli. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824: 170-8
- [25] Eid S, Boutary S, Braych K, et al. mTORC2 signaling regulates nox4-induced podocyte depletion in diabetes. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25: 703-19
- [26] Mariappan MM, Feliers D, Mummidi S, et al. High glucose, high insulin, and their combination rapidly induce laminin-beta1 synthesis by regulation of mRNA translation in renal epithelial cells. *Diabetes*. 2007, 56: 476-85
- [27] Lieberthal W, Levine JS. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 2493-502
- [28] Lloberas N, Cruzado JM, Franquesa M, et al. Mammalian target of rapamycin pathway blockade slows progression of diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 1395-404
- [29] Sataranatarajan K, Mariappan MM, Lee MJ, et al. Regulation of elongation phase of mRNA translation in diabetic nephropathy: amelioration by rapamycin. *Am J Pathol*, 2007, 171: 1733-42
- [30] Das F, Ghosh-Choudhury N, Venkatesan B, et al. PDGF receptor- $\beta$  uses Akt/mTORC1 signaling node to promote high glucose-induced renal proximal tubular cell collagen I ( $\alpha$ 2) expression. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313: F291-307
- [31] Kim SM, Lee SH, Lee A, et al. Targeting T helper 17 by mycophenolate mofetil attenuates diabetic nephropathy progression. *Transl Res*, 2015, 166: 375-83
- [32] Yu R, Bo H, Villani V, et al. The inhibitory effect of rapamycin on toll like receptor 4 and interleukin 17 in the early stage of rat diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41: 55-69
- [33] Tang Y, Fung E, Xu A, et al. C-reactive protein and ageing. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44: Suppl 1: 9-14
- [34] Fan W, Han D, Sun Z, et al. Endothelial deletion of mTORC1 protects against hindlimb ischemia in diabetic mice via activation of autophagy, attenuation of oxidative stress and alleviation of inflammation. *Free Rad Biomed*, 2017, 108: 725-40
- [35] Sivertsson E, Friederich-Persson M, Öberg CM, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin decreases intrarenal oxygen availability and alters glomerular permeability. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314: F864-72