

中药干预线粒体自噬治疗糖尿病肾病研究进展



魏金凤^{1#}, 魏晓涛^{2#}, 王彩红², 王威威², 张新丽³, 何志军³, 刘涛³

1. 酒钢医院特需病区 (甘肃嘉峪关 735100)
2. 甘肃中医药大学中医临床学院 (兰州 730000)
3. 甘肃省中医院肾病科 (兰州 730000)

【摘要】糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 作为最常见的糖尿病肾脏系统微血管病变, 是慢性肾脏病和终末期肾病的主要发病因素。DKD 主要临床特征为肾小球高滤过和蛋白尿、血肌酐、尿素氮、进行性增加的肾功能异常改变, 主要病理改变为后期肾小球硬化和肾小管间质纤维化。DKD 发病机制复杂, 线粒体可通过干预 DKD 发病, 参与晚期糖基化终末产物的产生、活性氧物种、内质网应激、炎症因子和肾素血管紧张素系统的激活, 在 DKD 发生发展中发挥关键作用。中药提取物及中药复方可通过干预 PTEN 诱导激酶 1 (Pink1) /E3 泛素连接酶 (Parkin) 信号通路或有丝分裂受体通路, 调控线粒体自噬, 保护和恢复线粒体功能, 起到预防、治疗和缓解 DKD 的作用。本文通过总结中药提取物及中药复方干预线粒体自噬相关介导信号通路表达治疗 DKD 的研究进展, 以期中药应用于 DKD 的防治提供参考。

【关键词】糖尿病肾病; 线粒体; 自噬; 中药

Research progress of traditional Chinese medicine intervention on mitochondrial autophagy in the treatment of diabetic kidney disease

WEI Jinfeng^{1#}, WEI Xiaotao^{2#}, WANG Caihong², WANG Weiwei², ZHANG Xinli³, HE Zhijun³, LIU Tao³

1. Special Needs Ward, Jiu Gang Hospital, Jiayuguan 735100, Gansu Province, China
2. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
3. Department of Nephrology, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

[#]Co-first author: WEI Jinfeng and WEI Xiaotao

Corresponding author: ZHANG Xinli, Email: 952829045@qq.com

【Abstract】 Diabetic kidney disease (DKD), as the most common microangiopathy of the diabetic renal system, is the main pathogenetic factor of chronic kidney disease and end-stage renal disease. DKD is clinically characterised by glomerular hyperfiltration and proteinuria, blood creatinine, urea nitrogen, and progressively increasing abnormal renal function, and the main pathological changes are dominated by advanced glomerulosclerosis

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202312025

[#] 共同第一作者

基金项目: 甘肃省中医药管理局重点课题 (GZKG-2022-3)

通信作者: 张新丽, 副主任医师, Email: 952829045@qq.com

and tubulointerstitial fibrosis. The pathogenesis of DKD is complex. Mitochondria can play a key role in the development of DKD by intervening in the pathogenesis of DKD and participating in the production of end products of advanced glycosylation, reactive oxygen species, endoplasmic reticulum stress, inflammatory factors, and the activation of renin-angiotensin system. Traditional Chinese medicine extracts and traditional Chinese medicine combinations can regulate mitochondrial autophagy, protect and restore mitochondrial function through the intervention of the PTEN-inducible kinase 1 (Pink1)/E3 ubiquitin ligase (Parkin) signalling pathway or mitogenic receptor pathway, and play a role in the prevention, treatment and alleviation of DKD. This paper summarises the research progress of traditional Chinese medicine extracts and traditional Chinese medicine combinations interfering with the expression of mitochondrial autophagy-related mediated signaling pathway in the treatment of DKD, in order to provide reference for the application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of DKD.

【Keywords】 Diabetic kidney disease; Mitochondria; Autophagy; Traditional Chinese medicine

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是世界范围内最常见的终末期肾脏疾病的病因,也是糖尿病主要微血管并发症,常为慢性肾脏病和终末期肾病的结果,其主要临床特征为蛋白尿和肾小球滤过率下降^[1]。糖尿病的代谢和血流动力学改变将导致肾小球结构改变,如肾小球基底膜进行性增厚、细胞外基质扩张、支持细胞丢失和典型的肾小球硬化^[2-3]。DKD 的发病机制尚未明确,但一些因素被认为参与了 DKD 的发病过程,包括晚期糖基化终末产物的产生、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、内质网应激,以及炎症因子和肾素血管紧张素系统的激活^[4-6]。研究表明,线粒体功能受损、线粒体 DNA 减少、受损线粒体积累、ROS 产生、ATP 含量和细胞活力降低,以及吞噬细胞线粒体数量减少均与 DKD 有关,这些将导致肾小球、肾小管、血管和间质的破坏,提示线粒体吞噬功能紊乱可能参与了 DKD 的发病^[7-8]。同时研究发现,肾小管上皮细胞 (renal tubular epithelial cells, RTECs)、足细胞、肾小球系膜细胞和内皮细胞是线粒体自噬紊乱和防治糖尿病肾损伤的重要靶点^[9]。

中医药防治 DKD 具有强调整体调理、个体化治疗和重视病因辨析的特点,注重平衡人体阴阳和气血,针对个体不同体质、病情表现和 DKD 阶段,采取不同的治疗方法。同时,中医药防治

DKD 还具有重视调理基础疾病 (如管理糖尿病、控制血压)、多种治疗手段综合应用、作用靶点及途径多、疗效确切、副作用少、患者满意度高和历史实践经验丰富等优势。近年来,中药干预线粒体自噬治疗 DKD 备受关注。研究显示,中药可干预相关信号通路介导线粒体自噬,保护和恢复线粒体功能,达到预防、治疗和缓解 DKD 的目的^[10-11]。本文通过文献回顾总结了中药对 DKD 线粒体自噬的调控作用,以期对中药防治 DKD 提供参考。

1 线粒体自噬与DKD的关系

自噬是一种保守的细胞内过程,其中受损或多余的细胞器被溶酶体降解^[9, 12]。有丝分裂是通过自噬选择性地移除线粒体,以保持细胞的线粒体含量并确保质量控制^[13]。研究发现,线粒体自噬主要由 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, Pink1) /E3 泛素连接酶 (Parkin) 信号通路和有丝分裂受体通路两条信号通路介导^[14-15]。在高糖环境下, RTECs 的 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体表达增加, Pink1、Parkin 和视神经蛋白 (optic nerve protein, OPTN) 的表达下降,线粒体自噬受到抑制。当 OPTN 过表达时,核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 信号通路受到抑

制,且 NLRP3 炎症小体的激活受到抑制,线粒体自噬显著增加,线粒体 ROS 显著减少,受损的线粒体得以清除,DKD 从而得到改善^[16-17]。线粒体自噬功能障碍在糖尿病及其并发症的发生发展中起重要作用^[18]。线粒体自噬被激活,可恢复线粒体功能并改善足细胞内的氧化应激状态,从而改善 DKD 的病理状态^[19]。研究表明,在 DKD 小鼠模型和高糖损伤肾小球内皮细胞模型中,线粒体形态和功能发生异常,ROS 生成增加、线粒体膜电位降低,同时 Pink1 和 Parkin 的表达降低,线粒体自噬受抑制且肾小球内皮细胞凋亡增加^[20-21]。在高糖环境下,系膜细胞中孤核受体 4A (nucleosome receptor 4A, NR4A1) 表达增加,进而激活 P53 的表达,而 P53 会上调线粒体分裂因子的表达,从而激活线粒体分裂并下调 Parkin 的表达,抑制线粒体自噬,线粒体分裂下降,氧化应激水平得以改善^[22]。Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬被激活,使受损线粒体得以清除,肾系膜细胞稳态得以维持,从而改善 DKD^[23]。

2 线粒体自噬相关信号通路

2.1 Pink1/Parkin 信号通路

Pink1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是 RBR (RING-between-RING) E3 连接酶家族的成员,通常位于细胞质中^[24]。Pink1/Parkin 通路的激活目前被认为是细胞分裂中首个也是研究最多的调控机制^[14]。Parkin 长期处于一种稳定无活性状态,需要由 Pink1 激活, Pink1 的自动磷酸化是 Parkin 线粒体易位及其磷酸化和激活的关键事件^[25]。线粒体蛋白质的错误折叠或聚集以及线粒体基质中过量的 ROS 水平会刺激线粒体损伤或去极化^[26-27]。因此,线粒体不能将 Pink1 导入线粒体内膜 (inner mitochondrial membrane, IMM),从而在正常线粒体中诱导了 Pink1 的降解途径。Parkin 识别磷酸丝氨酸 65-泛素 (phosphatidylserine 65-ubiquitin, PSER65-UB),并将其转移到 IMM 蛋白或泛素底物,后者为 Pink1 提供更多的磷酸化底物,并招募更多的 Parkin,形成一个正反馈循环^[28]。PSER65-UB 促进 Parkin 中 UBLS65 残基的磷酸化,从而充分激活 Parkin、泛素和许多 IMM 蛋白,最终导致 IMM 中特定蛋白的泛素化及选择性自噬适配蛋白的招募,如核点蛋白 52kDa (nuclear dot protein 52kDa, NDP52)、OPTN、自噬受体蛋

白 P62 (P62/SQSTM1)、紧邻 BRCA1 基因 1 和 Tax1 结合蛋白 1,这些蛋白质与微管相关蛋白轻链 3 (LC3) 相互作用,触发线粒体降解过程^[29-30]。

2.2 有丝分裂受体通路

有丝分裂在维持肾脏动态平衡和发病机制中具有重要意义,尤其是高度专业化的细胞(如 RTECs、足细胞、肾小球系膜细胞和内皮细胞)的有丝分裂是糖尿病肾损伤的重要靶点^[9]。线粒体分裂/有丝分裂抑制物可加速 RTECs 的衰老,同时增加线粒体形成,减少线粒体 ROS 积累^[16]。OPTN 作为一种重要的自噬受体,其表达激活了有丝分裂,缓解了肾小管细胞的过早衰老。在 DKD 小鼠的肾脏中观察到肾小球基底膜增厚和足细胞扩张,表明足细胞的有丝分裂受到抑制,并影响 DKD 的进展^[31]。在高糖条件下,肾小球系膜细胞中自噬相关蛋白 Pink1 和 Parkin 的 mRNA 表达也降低^[32]。刺激雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) / Pink1/Parkin 介导的有丝分裂吞噬可以改善肾脏炎症、肾小球膜扩张和细胞外基质沉积^[33]。当暴露于高糖环境时,线粒体肾小球内皮细胞的 LC3-II、Pink 和 Parkin 水平降低^[34]。激活 Nrf2/Are 信号促进肾小球内皮细胞的有丝分裂,可能会恢复 DKD 导致的线粒体功能障碍和肾功能受损^[34]。

3 中药干预线粒体自噬治疗 DKD

3.1 中药提取物

雷公藤苷是一种具有免疫抑制、抗炎和抗肾纤维化作用的中药提取物^[35]。Tao 等研究显示,雷公藤苷可显著降低 P62、碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1 (basic helix-loop-helix transcription factor 1, Twist1) 蛋白表达水平及 mTOR、p-mTOR 比值,表明雷公藤苷可通过 mTOR/Twist1 信号通路上调足细胞自噬,缓解足细胞 EMT 和凋亡^[36]。此外,雷公藤苷对高糖血清诱导的足细胞损伤具有保护作用,这种作用由伴随的自噬激活和 β 抑制蛋白 -1 (β -arrestin-1) 下调介导,雷公藤苷预处理后足细胞凋亡显著改善,足细胞裂孔膜蛋白 (nephrin) 水平升高, β -arrestin-1 表达受到抑制,从而上调了足细胞自噬活性并改善足细胞凋亡,与雷公藤苷联合可提高 LC3-II 水平和 LC3-II/LC3-I 比率并降低 P62 的表达。刘新辉在探讨黄芪甲苷对高糖诱导大鼠近端肾小管上皮细胞 (NRK-52E) 线粒体自噬相关研究中发现,

黄芪甲苷可抑制肾小管上皮细胞的增殖功能,并有效抑制线粒体自噬蛋白 Pink1、Parkin 的表达,下调 NRK-52E 细胞促凋亡蛋白 cleaved-caspase-3 表达和 LC3-II/LC3-I 比值^[37]。这表明黄芪甲苷可减轻 Pink1/Parkin 介导的肾小管上皮细胞 NRK-52E 线粒体自噬,保护肾小管上皮细胞,达到防治 DKD 肾脏损伤的目的。Qin 等研究发现,小檗碱治疗逆转了 DKD 患者的线粒体功能障碍和代谢紊乱、足细胞损伤和肾小球硬化^[38]。在 DKD 小鼠模型和培养的足细胞中,小檗碱抑制脂质积累、线粒体 ROS 的过度生成、线粒体功能障碍和脂肪酸氧化不足,同时小檗碱对 DKD 的保护作用伴随过氧化物酶体增殖物激活受体 γ coactivator-1 α (PGC-1 α) 信号通路的激活,促进足细胞线粒体能量稳态和脂肪酸氧化,这提示小檗碱恢复 PGC-1 α 活性和能量稳态是 DKD 的潜在治疗策略。郑华等研究发现,瑶山甜茶提取物可降低大鼠空腹血糖、肾脏指数,改善大鼠肾小球足细胞突大面积融合及上皮细胞线粒体结构异常等病理改变^[39]。这表明瑶山甜茶提取物可改善肾小球足细胞的镜下结构,清除功能异常的线粒体,抑制足细胞凋亡,提示瑶山甜茶提取物通过调节线粒体自噬,抑制足细胞凋亡,起到保护肾脏的作用。Xiang 等研究发现,丹参提取物丹酚酸 B 可通过下调内皮细胞凋亡和线粒体自噬减轻糖尿病内皮和线粒体功能障碍,其显著增加了 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 表达,并降低 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、Beclin-1、Parkin 和 Pink1 表达,显著增强迁移和线粒体活性,从而保护内皮细胞免于凋亡和线粒体自噬^[40]。总体而言,丹酚酸 B 具有通过下调内皮细胞凋亡和线粒体自噬改善糖尿病诱导的内皮和线粒体功能障碍的潜力。田东研究发现,葛根提取物可改善 DKD 小鼠肾小球系膜、基底膜增生增厚、足细胞足突肿胀肥大、功能异常线粒体增多的现象,还可激活腺嘌呤核苷酸依赖的蛋白激酶 (AMPK),上调沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 表达,增强 PGC-1 α 去乙酰反应,促进线粒体生物发生,同时增强 Pink1 蛋白表达,抑制 Parkin 蛋白表达^[41]。这表明葛根提取物通过抑制 Pink1/Parkin 通路,激活 Pink1 蛋白,进而介导 Parkin 蛋白对功能异常线粒体的泛素化过程,加速线粒体自噬,从而平衡线粒体生物发生和线粒体自噬的关系,发挥保护 DKD 小鼠肾脏、防

治 DKD 的作用。

上述中药提取物均表现出对足细胞的保护作用,其中部分药物通过调节自噬过程维持细胞稳态。雷公藤苷、黄芪甲苷、小檗碱和瑶山甜茶提取物均表现出抑制足细胞凋亡和调节线粒体自噬的能力,进而保护肾脏免受 DKD 损伤。丹酚酸 B 和葛根提取物也显示出对线粒体功能的影响,通过调节线粒体的生物发生和自噬过程,改善糖尿病诱导的内皮功能障碍和肾脏损伤。虽然这些中药提取物在保护肾脏免受糖尿病损伤方面表现出相似的效果,但其作用机制和影响细胞过程的途径可能存在差异。中药提取物的多样性表明不同药物可能在治疗过程中发挥着互补作用,针对肾脏损伤的不同方面提供保护作用,但其安全性、有效性有待进一步研究验证。

3.2 中药复方

Zhang 等研究发现,固肾解毒胶囊治疗组表现出尿白蛋白降低、肾功能障碍(包括血清肌酐和血尿素氮)改善,以及总胆固醇、甘油三酯和总蛋白水平降低^[42]。组织学显示,固肾解毒胶囊可以延缓 DKD 的进展,将细胞死亡率从 52% 降至 20% 以下,其通过下调 DKD 大鼠肾脏 Bax 表达、上调 Bcl-2 及上游信号通路 Akt 通路表达调节线粒体凋亡通路。此外,实验观察到固肾解毒胶囊上调了 DKD 大鼠的足细胞足突标志物 NPHS2 蛋白 Podocin 和 Nephlin,表明固肾解毒胶囊可能通过在 DKD 病理变化过程中抑制细胞凋亡和调节线粒体凋亡和 Akt 通路发挥肾脏保护作用^[42]。Jin 等通过实验结合网络药理学预测发现,解毒通络保肾方可降低 DKD 大鼠 24 h 尿蛋白定量,改善肾功能,促进足细胞中 Podocin、Nephlin 的表达,从而减轻足细胞损伤^[43]。同时,解毒通络保肾方激活足细胞自噬相关蛋白 (Beclin-1、LC3 和 P62) 的表达,说明解毒通络保肾方可增强足细胞自噬、减少足细胞损伤,从而有效治疗 DKD 蛋白尿,保护肾功能。Han 等研究发现,通络地桂汤可降低 DKD 大鼠 24 h 尿蛋白浓度,降低血糖、血红蛋白 A1c、血清肌酐、尿素氮浓度、血清总蛋白和白蛋白^[44]。同时,系膜增宽和足突融合减少,肾小球基底膜未明显增厚,足细胞数量和足细胞内自噬体数量增加,DKD 大鼠肾组织中 Nephlin、Podocin、LC3II、Beclin-1 蛋白表达上调,P62 蛋白表达下调,mTOR 磷酸化受到抑制,

表明通络地桂汤可通过抑制 mTOR 磷酸化来抑制 DKD 的进展,从而增加自噬以保护足细胞,减少蛋白尿,保护肾脏功能。Liu 等研究发现,黄芪丹参汤显著减少了 DKD 小鼠的尿白蛋白排泄并改善肾损伤,同时 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬被激活,蛋白表达增加和明显的包裹线粒体的自噬泡,DKD 小鼠肾脏中的线粒体裂变增加,这表明黄芪丹参汤可通过抑制 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬预防 2 型糖尿病引起的肾损伤,起到保护肾脏的作用^[45]。李小会等研究发现,通络益肾方可降低大鼠空腹血糖、24 h 尿蛋白定量和尿蛋白水平,并通过增强线粒体生物合成相关基因 PGC-1 表达,调节线粒体合成、抑制线粒体氧化应激,减轻 DKD 大鼠线粒体病变,改善后足细胞线粒体损伤,表明通络益肾方可通过阻断 DKD 大鼠肾皮质线粒体功能障碍,改善 DKD 大鼠肾小球损害,发挥保护肾脏的作用^[46]。万红波等研究发现,益肾化湿颗粒可显著增加 DKD 大鼠肾脏足细胞水平,增强 Nephritin 与 Podocin 蛋白表达,并改善 DKD 大鼠血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β) 蛋白水平,说明益肾化湿颗粒可增加足细胞数量,改变足细胞自噬缺失、足细胞受损状态,增强足细胞自噬,保护足细胞,同时改善肾脏功能,达到防治 DKD 的目的^[47]。

多种中药复方在治疗 DKD 中发挥了重要作用,包括固肾解毒胶囊、解毒通络保肾方、通络地桂汤、黄芪丹参汤、通络益肾方和益肾化湿颗粒,它们在改善 DKD 进展和保护肾脏功能方面表现出相似的效果。这些中药复方均在尿白蛋白、肾功能指标、血脂(总胆固醇、甘油三酯)、血糖等方面具有正面调节作用,通过影响细胞凋亡、线粒体功能和足细胞自噬保护肾脏免受 DKD 损伤。固肾解毒胶囊、解毒通络保肾方、通络地桂汤和黄芪丹参汤显示出对足细胞标志物(如 Nephritin 和 Podocin)的调节作用,以及对自噬途径(如 mTOR、LC3 和 Beclin-1)的影响,以减少蛋白尿、改善肾功能,并保护足细胞免受 DKD 损伤。尽管这些中药复方在治疗 DKD 方面效果相似,但它们通过不同的途径发挥作用。未来应进一步探究中药复方对 DKD 的作用机制,特别是针对细胞凋亡、线粒体功能、足细胞自噬等关键通路的调控机制,更详细和精准地探析中药复

方对细胞和器官水平的影响。

4 小结

目前 DKD 患者的治疗原则以控制血糖、血压、血脂,降低心血管风险为主。糖尿病的治疗药物包括肾素-血管紧张素系统抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、钠葡萄糖共转运体-2 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂和二肽基肽酶抑制剂,但这些药物具有较多的副作用。因此,寻找新的 DKD 治疗靶点尤为重要。既往证据表明,线粒体靶向可有效治疗 DKD 并保护肾脏。Pink1/Parkin 通路和有丝分裂受体通路均可有效调控线粒体自噬,发挥治疗 DKD 的作用,但过度的有丝分裂可能导致肾脏细胞损伤。因此,有丝分裂途径对线粒体自噬,以及肾小管和肾小球中有丝分裂对 DKD 的确切作用及利弊等有待进一步深入研究。未来仍需探索与有丝分裂相关的其他细胞过程在 DKD 中的作用,进一步加深对 DKD 分子机制的认识,并发现潜在的治疗方法。

随着中药现代化的发展,中药有效成分治疗糖尿病相关疾病的效果已被大量研究证实,运用中药治疗糖尿病等慢性疾病具有广阔前景。中药提取物及中药复方对 DKD 作用机制错综复杂,未来需在循证医学指导下进行相关临床研究,为临床上使用中药防治 DKD 提供依据。

中药干预线粒体自噬治疗 DKD 的研究也存在一些局限性:第一,中药成分复杂且种类繁多,因此中药干预研究具有多样性和复杂性,难以准确评估不同中药对线粒体自噬的影响;第二,中药的质量控制和标准化制备具有挑战性,由于原材料来源、加工工艺等的不同,药物质量和含量易受影响,将影响研究的一致性和可重复性;第三,多数中药干预线粒体自噬治疗糖尿病肾病的研究仍停留在动物实验或细胞水平,临床试验和大规模临床数据较少,难以直接证明其在人体内的安全性和有效性;第四,中药的剂量和用法缺乏统一标准,不同研究可能采用不同的剂量和给药方式,导致结果出现差异和难以比较;第五,线粒体自噬作为一个复杂的细胞过程,其调控机制尚未完全明确,中药干预线粒体自噬治疗 DKD 的具体调控机制仍需更深入的研究;最后,人体对中药的反应存在个体差异。未来需要开展更高

质量的临床试验,探索标准化的制备方法、深入的机制研究及个体化治疗方案,以深入探究中药干预线粒体自噬治疗 DKD 的机制和临床应用。

参考文献

- 1 Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy: an overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2067: 3–7. DOI: [10.1007/978-1-4939-9841-8_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9841-8_1).
- 2 Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2032–2045. DOI: [10.2215/CJN.11491116](https://doi.org/10.2215/CJN.11491116).
- 3 Xiao L, Wang M, Yang S, et al. A glimpse of the pathogenetic mechanisms of Wnt/ β -catenin signaling in diabetic nephropathy[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 987064. DOI: [10.1155/2013/987064](https://doi.org/10.1155/2013/987064).
- 4 Saxena S, Mathur A, Kakkar P. Critical role of mitochondrial dysfunction and impaired mitophagy in diabetic nephropathy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19223–19236. DOI: [10.1002/jcp.28712](https://doi.org/10.1002/jcp.28712).
- 5 Han Y, Xu X, Tang C, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ros–txnip–nlrp3 biological axis[J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 32–46. DOI: [10.1016/j.redox.2018.02.013](https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.02.013).
- 6 Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884–895. DOI: [10.1053/j.ajkd.2017.10.026](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026).
- 7 Tu C, Wang L, Wei L. The role of PKM2 in diabetic microangiopathy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 1405–1412. DOI: [10.2147/DMSO.S366403](https://doi.org/10.2147/DMSO.S366403).
- 8 Wei L, Qin Y, Jiang L, et al. PPAR γ and mitophagy are involved in hypoxia/reoxygenation-induced renal tubular epithelial cells injury[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2019, 39(3): 235–242. DOI: [10.1080/10799893.2019.1660894](https://doi.org/10.1080/10799893.2019.1660894).
- 9 Zhang X, Feng J, Li X, et al. Mitophagy in diabetic kidney disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 778011. DOI: [10.3389/fcell.2021.778011](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.778011).
- 10 Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)[J]. *Autophagy*, 2021, 17(1): 1–382. DOI: [10.1080/15548627.2020.1797280](https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1797280).
- 11 Li Q, Xing C, Yuan Y. Mitochondrial targeting of herbal medicine in chronic kidney disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 632388. DOI: [10.3389/fphar.2021.632388](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.632388).
- 12 Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 64(4): 510–533. DOI: [10.1053/j.ajkd.2014.08.001](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.08.001).
- 13 Guan R, Zou W, Dai X, et al. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 87. DOI: [10.1186/s12929-018-0487-4](https://doi.org/10.1186/s12929-018-0487-4).
- 14 Sekine S, Youle RJ. PINK1 import regulation; a fine system to convey mitochondrial stress to the cytosol[J]. *BMC Biol*, 2018, 16(1): 2. DOI: [10.1186/s12915-017-0470-7](https://doi.org/10.1186/s12915-017-0470-7).
- 15 Liu T, Yang Q, Zhang X, et al. Quercetin alleviates kidney fibrosis by reducing renal tubular epithelial cell senescence through the SIRT1/PINK1/mitophagy axis[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118116. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.118116](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118116).
- 16 Chen K, Dai H, Yuan J, et al. Optineurin-mediated mitophagy protects renal tubular epithelial cells against accelerated senescence in diabetic nephropathy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 105. DOI: [10.1038/s41419-017-0127-z](https://doi.org/10.1038/s41419-017-0127-z).
- 17 Chen K, Feng L, Hu W, et al. Optineurin inhibits NLRP3 inflammasome activation by enhancing mitophagy of renal tubular cells in diabetic nephropathy[J]. *FASEB J*, 2019, 33(3): 4571–4585. DOI: [10.1096/fj.201801749RRR](https://doi.org/10.1096/fj.201801749RRR).
- 18 Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(10): 629–646. DOI: [10.1038/nrneph.2017.107](https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.107).
- 19 Li W, Du M, Wang Q, et al. FoxO1 promotes mitophagy in the podocytes of diabetic male mice via the PINK1/Parkin pathway[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(7): 2155–2167. DOI: [10.1210/en.2016-1970](https://doi.org/10.1210/en.2016-1970).
- 20 Shang J, Wang L, Zhang Y, et al. Chemerin/ChemR23 axis promotes inflammation of glomerular endothelial cells in diabetic nephropathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3417–3428. DOI: [10.1111/jcmm.14237](https://doi.org/10.1111/jcmm.14237).
- 21 Jiang H, Shao X, Jia S, et al. The mitochondria-targeted metabolic tubular injury in diabetic kidney disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(2): 156–171. DOI: [10.33594/000000011](https://doi.org/10.33594/000000011).
- 22 Wang W, Sun W, Cheng Y, et al. Role of sirtuin-1 in diabetic nephropathy[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(3): 291–309. DOI: [10.1007/s00109-019-01743-7](https://doi.org/10.1007/s00109-019-01743-7).

- 23 Sheng J, Li H, Dai Q, et al. NR4A1 promotes diabetic nephropathy by activating Mff-mediated mitochondrial fission and suppressing Parkin-mediated mitophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(4): 1675–1693. DOI: [10.1159/000492292](https://doi.org/10.1159/000492292).
- 24 Nguyen TN, Padman BS, Lazarou M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(10): 733–744. DOI: [10.1016/j.tcb.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.05.008).
- 25 Zhuang N, Li L, Chen S, et al. PINK1-dependent phosphorylation of PINK1 and Parkin is essential for mitochondrial quality control[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12): e2501. DOI: [10.1038/cddis.2016.396](https://doi.org/10.1038/cddis.2016.396).
- 26 Wang L, Jiang W, Wang J, et al. Puerarin inhibits FUNDC1-mediated mitochondrial autophagy and CSE-induced apoptosis of human bronchial epithelial cells by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(3): 1253–1264. DOI: [10.18632/aging.203317](https://doi.org/10.18632/aging.203317).
- 27 Torres-Odio S, Lei Y, Gispert S, et al. Loss of mitochondrial protease CLPP activates type I IFN responses through the mitochondrial DNA-cGAS-STING signaling axis[J]. *J Immunol*, 2021, 206(8): 1890–1900. DOI: [10.4049/jimmunol.2001016](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001016).
- 28 Matsuda N. Phospho-ubiquitin: upending the PINK-Parkin-ubiquitin cascade[J]. *J Biochem*, 2016, 159(4): 379–385. DOI: [10.1093/jb/mvv125](https://doi.org/10.1093/jb/mvv125).
- 29 Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy[J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309–314. DOI: [10.1038/nature14893](https://doi.org/10.1038/nature14893).
- 30 Heo JM, Ordureau A, Paulo JA, et al. The PINK1-PARKIN mitochondrial ubiquitylation pathway drives a program of OPTN/NDP52 recruitment and TBK1 activation to promote mitophagy[J]. *Mol Cell*, 2015, 60(1): 7–20. DOI: [10.1016/j.molcel.2015.08.016](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.016).
- 31 Guo F, Wang W, Song Y, et al. LncRNA SNHG17 knockdown promotes Parkin-dependent mitophagy and reduces apoptosis of podocytes through Mst1[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(16): 1997–2006. DOI: [10.1080/15384101.2020.1783481](https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1783481).
- 32 Yi X, Yan W, Guo T, et al. Erythropoietin mitigates diabetic nephropathy by restoring PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 883057. DOI: [10.3389/fphar.2022.883057](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883057).
- 33 Wen D, Tan RZ, Zhao CY, et al. Astragalus mongholicus Bunge and Panax notoginseng (Burkill) F.H. Chen formula for renal injury in diabetic nephropathy—in vivo and in vitro evidence for autophagy regulation[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 732. DOI: [10.3389/fphar.2020.00732](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00732).
- 34 Sun J, Zhu H, Wang X, et al. CoQ10 ameliorates mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through mitophagy[J]. *J Endocrinol*, 2019, 240(3): 445–465. DOI: [10.1530/JOE-18-0578](https://doi.org/10.1530/JOE-18-0578).
- 35 赵隽永, 刘虹. 雷公藤制剂治疗 IgA 肾病的作用机制[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(5): 573–582. [Zhao JY, Liu H. Mechanism for the therapeutic effect of Tripterygium wilfordii Hook. f. preparations on IgA nephropathy[J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2022, 47(5): 573–582.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=hqt_j-uEELGsReKOxc9Y_pXrMLWPek70tOC1cadOvH-nlsBbyjmAM64_W352no89mtYiPFzeWZr03nEl1PTw2eECSRXew4LIYmJ0TIh6210NLA1Lhps4859Ph1Brc-C3TmasQ1EHbmcGwmhsfwkeTw=&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- 36 Tao M, Zheng D, Liang X, 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. DOI: [10.3892/mmr.2021.12231](https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12231).
- 37 刘新辉. 黄芪甲苷对高糖诱导肾小管上皮细胞凋亡及线粒体自噬相关蛋白表达的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(2): 251–255. [Liu XH. Effects of astragaloside IV on apoptosis- and mitophagy-related proteins in high glucose-induced renal tubular epithelial cell apoptosis[J]. *Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 36(2): 251–255.] DOI: [10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2019.02.021](https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2019.02.021).
- 38 Qin X, Jiang M, Zhao Y, et al. Berberine protects against diabetic kidney disease via promoting PGC-1 α -regulated mitochondrial energy homeostasis[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(16): 3646–3661. DOI: [10.1111/bph.14935](https://doi.org/10.1111/bph.14935).
- 39 郑华, 魏秋梅, 孟春梅, 等. 瑶山甜茶通过调节线粒体自噬改善糖尿病大鼠并发症的实验研究[J]. *中国民族民间医药*, 2019, 28(10): 22–26. [Zheng H, Wei QM, Meng CM, et al. The study of rubus suavissimus S.Lee (RS)

- improving the diabetic complications of the streptozotocin (STZ) rats by promoting mitophagy[J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2019, 28(10): 22–26.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-8517.2019.10.zgmzmjyzz201910007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-8517.2019.10.zgmzmjyzz201910007).
- 40 Xiang J, Zhang C, Di T, et al. Salvianolic acid B alleviates diabetic endothelial and mitochondrial dysfunction by down-regulating apoptosis and mitophagy of endothelial cells[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 3486–3502. DOI: [10.1080/21655979.2022.2026552](https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2026552).
- 41 田东. 葛根提取物对镉致糖尿病肾病小鼠保护作用的研究[D]. 西安: 陕西科技大学, 2019. [Tian D. Study on the protective effect of Pueraria lobata extract on cadmium-induced diabetic nephropathy in mice[D]. Xi'an: Shaanxi University of Science and Technology, 2019.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=hqt_j-uEELG9wgjGdk11kp7cm3cWxbaBetm-wMLHyWOBHvMqMInXOX1cRwb0AlWHwKHYesVKKCwMOMDYShY2CEoZLaGEhflqMWjZQu4UJf8RIR9rVJaXFd61hfm2C1iRC-KsFRokXWoX5fG_Na2A==&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- 42 Zhang L, Yang Z, Zhao Y, et al. Renoprotective effects of Gushen Jiedu capsule on diabetic nephropathy in rats[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2040. DOI: [10.1038/s41598-020-58781-2](https://doi.org/10.1038/s41598-020-58781-2).
- 43 Jin D, Liu F, Yu M, et al. Jiedu Tongluo Baoshen formula enhances podocyte autophagy and reduces proteinuria in diabetic kidney disease by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115246. DOI: [10.1016/j.jep.2022.115246](https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115246).
- 44 Han J, Zhang Y, Shi X, et al. Tongluo Digui decoction treats renal injury in diabetic rats by promoting autophagy of podocytes[J]. J Tradit Chin Med, 2021, 41(1): 125–132. DOI: [10.19852/j.cnki.jtcm.2021.01.014](https://doi.org/10.19852/j.cnki.jtcm.2021.01.014).
- 45 Liu X, Lu J, Liu S, et al. Huangqi–Danshen decoction alleviates diabetic nephropathy in db/db mice by inhibiting PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(3): 989–998. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269729/>.
- 46 李小会, 贾国华, 王琦, 等. 通络益肾方对糖尿病肾病大鼠线粒体功能障碍的保护作用[J]. 中成药, 2021, 43(2): 475–480. [Li XH, Jia GH, Wang Q, et al. Protective effect of Tongluo Yishen Formula on mitochondrial dysfunction in rats with diabetic nephropathy[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2021, 43(2): 475–480.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2021.02.035](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2021.02.035).
- 47 万红波, 郑永丽, 郑栓, 等. 益肾化湿颗粒对 2 型糖尿病肾病大鼠肾功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(2): 130–132, 192. [Wan HB, Zheng YL, Zheng S, et al. Effects of Yishen Huayu Granule on renal function in rats with type 2 diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Intergrated Traditional and Western Nephrology, 2022, 23(2): 130–132, 192.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-587X.2022.02.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-587X.2022.02.009).

收稿日期: 2023 年 12 月 05 日 修回日期: 2023 年 12 月 27 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 魏金凤, 魏晓涛, 王彩红, 等. 中药干预线粒体自噬治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(2): 136–143. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202312025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202312025).
Wei JF, Wei XT, Wang CH, et al. Research progress of traditional Chinese medicine intervention on mitochondrial autophagy in the treatment of diabetic kidney disease[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(2): 136–143. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202312025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202312025).