

## 中药干预线粒体功能障碍治疗糖尿病肾病研究进展

文晓晨<sup>1</sup>, 王英<sup>1\*</sup>, 刘若实<sup>2</sup>, 刘子英<sup>3</sup>, 马晓燕<sup>4</sup>, 宫成军<sup>4</sup>

(1. 辽宁中医药大学中西医结合学院, 沈阳 110847; 2. 中国医科大学附属第一医院, 沈阳 110001;  
3. 辽宁中医药大学第一临床学院, 沈阳 110847; 4. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

**[摘要]** 糖尿病肾病是糖尿病的微血管并发症, 发病机制复杂, 其中线粒体功能障碍被认为是糖尿病肾病发生发展的核心。以线粒体为靶点, 调节线粒体的能量代谢、线粒体氧化应激、线粒体自噬和线粒体动力学功能已成为防治糖尿病肾病的潜在策略, 应用前景较好。中医药具有介导线粒体功能障碍防治糖尿病肾病的巨大潜力。该文深入探讨了线粒体功能障碍的多种形式与糖尿病肾病之间的内在联系, 总结了多种中药化合物和中药复方靶向线粒体功能障碍防治糖尿病肾病的研究现状。希冀为糖尿病肾病的防治和中医药研发提供新的靶点与策略。

**[关键词]** 线粒体功能障碍; 糖尿病肾病; 能量代谢; 氧化应激; 中医药

**[中图分类号]** R242; R587.2; R256.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)11-0300-12

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251995

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250529.1344.003>

**[网络出版日期]** 2025-05-29 14:45:01



## Traditional Chinese Medicine Intervening Mitochondrial Dysfunction for Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review

WEN Xiaochen<sup>1</sup>, WANG Ying<sup>1\*</sup>, LIU Ruoshi<sup>2</sup>, LIU Ziyang<sup>3</sup>, MA Xiaoyan<sup>4</sup>, GONG Chengjun<sup>4</sup>

(1. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China;

3. The First Clinical College of Liaoning University of TCM, Shenyang 110847, China;

4. The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

**[Abstract]** Diabetic kidney disease (DKD) is a microvascular complication of diabetes, with a complex pathogenesis, in which mitochondrial dysfunction is considered to be the core of DKD development. Taking mitochondria as a target to regulate mitochondrial energy metabolism, mitochondrial oxidative stress, mitophagy, and mitochondrial dynamic function represents a promising strategy for the DKD prevention and treatment, with good prospects in clinical application. Traditional Chinese medicine (TCM) has great potential to mediate mitochondrial dysfunction in the DKD prevention and treatment. This article deeply explores the intrinsic relationship between various forms of mitochondrial dysfunction and DKD, and summarizes the current research status of various Chinese herbal compounds and Chinese herbal formulas in targeting mitochondrial dysfunction for the DKD prevention and treatment. This article aims to provide new targets and strategies for the DKD prevention and treatment, and the research and development of TCM.

**[Keywords]** mitochondrial dysfunction; diabetic kidney disease; energy metabolism; oxidative stress; traditional Chinese medicine

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病的微血管并发症, 以蛋白尿和/或肾小球滤过率持续下降为临床特征, 典型病理改变

**[收稿日期]** 2025-02-21

**[基金项目]** 国家中医药管理局马晓燕全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号); 辽宁省科技厅联合基金博士科研启动项目(2023-BSBA-220); 辽宁中医药大学博士后启动项目(21601A2120)

**[第一作者]** 文晓晨, 博士, 在站博士后, 助理研究员, 从事中西医结合防治糖尿病及其并发症的研究, E-mail: wenxiaochen6@163.com

**[通信作者]** \* 王英, 博士, 副教授, 从事中医药防治代谢性疾病的基础研究, Email: 896806199@qq.com

包括肾小球毛细血管基底膜增厚、细胞外基质和系膜基质扩张、肾小球硬化并伴不同程度的肾间质和肾小管损伤<sup>[1]</sup>。DKD是慢性肾脏病和终末期肾脏病的主要原因,也是糖尿病患者致死的首要病因,已成为全球范围内公共卫生的重要挑战<sup>[1-2]</sup>。DKD的致病机制复杂,涉及糖代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、血流动力学改变和遗传与环境因素等,其中糖代谢紊乱是DKD发生发展的根本因素<sup>[3]</sup>。多种生化反应异常参与高糖诱导肾脏固有细胞(足细胞、肾小球内皮细胞、系膜细胞和肾小管上皮细胞)损伤,其中线粒体功能障碍被认为是DKD发生和进展的核心<sup>[3]</sup>。线粒体是真核细胞能量代谢的中心,能通过糖酵解、氧化磷酸化产生三磷酸腺苷(ATP),还能通过能量代谢转换、膜电位变化、产生活性氧(ROS)、氧化应激等多种机制调节肾脏功能。研究发现,在DKD的动物模型<sup>[4]</sup>和细胞模型<sup>[5]</sup>中均能广泛观察到线粒体形态和超微结构的异常。因此,本文聚焦于线粒体功能障碍对DKD进展的影响,总结了多种中药化合物和中药复方靶向线粒体功能障碍的研究现状,希冀为今后DKD治疗药物的研发提供理论基础和依据。

## 1 DKD与线粒体能量代谢异常

**1.1 电子呼吸链异常** 细胞中产生ATP的方式有3种,包括糖酵解、三羧酸循环和线粒体氧化磷酸化。对于真核细胞而言,氧化磷酸化是细胞代谢的中心环节,电子呼吸链是线粒体实现氧化磷酸化产生ATP的物质基础<sup>[6]</sup>。电子呼吸链由复合物I[尼腺酸脱氢物质(NADH)脱氢酶]、复合物II(琥珀酸脱氢酶)、复合物III(细胞色素还原酶)、复合物IV(细胞色素C氧化酶)、复合物V(ATP合成酶)和泛醌、细胞色素C等组成,通过传递电子并将质子从线粒体基质转移至膜间隙来构建电化学梯度,使ATP合成酶变构耦合运输质子,进而产生“能量货币”ATP<sup>[6-7]</sup>。肾脏是高能量代谢器官,约90%的肾脏能量有赖于线粒体的氧化磷酸化反应<sup>[8]</sup>。因此,干扰线粒体呼吸链的氧化磷酸化功能会对肾脏生理功能产生影响,甚至使肾脏细胞死亡。如ATP产生的减少会损伤肾脏足细胞和肾小管上皮细胞的肌动蛋白和中间丝结构,导致足细胞与基底膜分离,破坏肾小球滤过屏障而引起DKD蛋白尿加重,诱导肾小管上皮细胞凋亡<sup>[9-10]</sup>。呼吸链复合物被抑制可损害线粒体能量代谢。糖尿病动物模型中,线粒体呼吸链复合物I、III活性和表达降低,这与糖基化损伤和过氧化损伤相关<sup>[11]</sup>。长期高糖环境使糖酵解副产物丙酮醛大量产生,丙酮醛使线粒体呼吸链复合物III活性下降,细胞色素C渗漏,线粒体电子呼吸链断裂,氧化磷酸化能力显著降低,部分电子逃逸完全暴露被氧化为ROS,ROS合成增多形成恶性循环<sup>[11-12]</sup>。而增加呼吸链复合物I、III的活性能明显减轻DKD肾脏抗氧化能力和炎症反应,从而减轻肾脏损伤<sup>[12]</sup>。过表达呼吸链复合物I的辅助亚基NADH脱氢酶铁硫蛋白4(Ndufs4)的DKD雄性小鼠,其肾足细胞线粒体嵴形态功能和蛋白尿等均得到明显改善<sup>[13]</sup>。ATP合成酶亚基 $\beta$ (ATP5b)表达的增加降低了DKD小鼠肾小管损害和肾脏纤维化<sup>[14]</sup>。可见,呼吸链复合物被抑制引起的电子呼吸链异常能导致DKD进展。

**1.2 线粒体脱氧核糖核酸损伤和缺失** 线粒体是一种半自主细胞器,线粒体DNA(mtDNA)是线粒体特有的自己编码的环状双链DNA分子。人类mtDNA长约16 568 bp,编码13种多肽(呼吸链复合物I、III、IV、V的亚基)、22个转录RNA和2个核糖体RNA<sup>[15]</sup>。mtDNA极易发生突变。生理状态下,一方面mtDNA的复制在重链(H)和轻链(L)之间高度不对称,重链长期以单链的结构存在,这导致核苷酸可自发脱氨基<sup>[16]</sup>;另一方面,mtDNA紧邻线粒体膜中ROS产生的位点,较低浓度的ROS即可对mtDNA造成损伤,mtDNA缺乏有效的修复系统和组蛋白保护,在长期氧化应激环境下,损伤修复的速度较慢<sup>[17]</sup>。在高频次复制过程中,当正常mtDNA绝对数量过低或突变的mtDNA拷贝数超过阈值时,会引起胰腺、肾脏等新陈代谢活跃的器官发生能量代谢障碍,如以A3243G突变基因为主的线粒体基因突变糖尿病患者,其发生DKD等蛋白尿性肾脏疾病和终末期肾衰竭的比例明显增高<sup>[18-19]</sup>。mtDNA的含量变化也与DKD密切相关。研究发现STZ诱导的糖尿病大鼠肾脏中存在mtDNA损伤,且胰岛素治疗不能逆转随后的mtDNA缺失率增加,高糖下mtDNA损伤和mtDNA缺失在肾脏中积累可能是DKD的致病机制之一<sup>[20]</sup>。糖尿病患者外周血mtDNA含量减少往往先于糖尿病的发生<sup>[21]</sup>,而已确诊的糖尿病患者血mtDNA含量反而小幅增加<sup>[22]</sup>,这可能与胰岛素抵抗<sup>[23]</sup>和炎症因子增加<sup>[24]</sup>密切相关。血mtDNA拷贝数与肾小球滤过率呈正相关,与蛋白尿呈负相关<sup>[25]</sup>。血mtDNA可以穿过肾脏屏障从尿液排出,尿mtDNA能更好地反映肾纤维化情况。因此,血mtDNA和尿mtDNA既是DKD的诊断指标,也是DKD的预后指标<sup>[26]</sup>。单链DNA结合蛋白1(SSBP1)具有维持mtDNA正常复制和稳定的作用,SSBP1突变会改变其二聚体/四聚体水平而导致mtDNA耗竭,下调SSBP1可使其不能发挥正常生理功能,从而使mtDNA拷贝数减少<sup>[27-28]</sup>。然而,在对糖尿病大鼠的肾小球进行蛋白质组学分析却发现SSBP1显著上调,过表达的SSBP1通过激活DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)诱导转录因子p53在丝氨酸15(S15)处磷酸化,以促进p53的核积累,从而抑制高糖状态下足细胞中铁蛋白沉积调节因子溶质载体家族7成员11(SLC7A11)的表达,驱动足细胞铁死亡,损伤肾小球滤过屏障,加重DKD蛋白尿,减少SSBP1的过表达则可显著缓解足细胞铁死亡,进而延缓DKD进展<sup>[29]</sup>。其结果的不同可能与模型的选择有关。研究发现,DKD大鼠中能肾脏各部位均能观察到mtDNA的氧化损伤和缺失,但在DKD小鼠中mtDNA的损伤仅局限于肾小球内皮细胞,而DKD患者的足细胞中却没有线粒体碎片,mtDNA损伤和缺失特异性集中在肾小管<sup>[30]</sup>。因此,在探索线粒体相关治疗靶点时,DKD模型的选择至关重要。

## 2 DKD与线粒体氧化应激

**2.1 线粒体氧化应激** 生理状态下,线粒体呼吸链复合体I、II、III出现电子渗漏,与氧气发生还原反应转化为ROS,细胞内抗氧化剂如超氧化物歧化酶2(SOD2)、过氧化氢酶以及谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)清除ROS,使细胞和组织的功能正常<sup>[31]</sup>。当机体受到高糖等有害刺激时,ROS与

线粒体抗氧化酶之间的平衡被打破,使ROS过度积累,产生氧化应激反应<sup>[32]</sup>。超氧化物蓄积和耗氧量增加,加重肾脏缺氧;一氧化氮与超氧阴离子形成的过氧亚硝酸自由基,限制线粒体抗氧化酶的作用,加重线粒体损伤<sup>[33]</sup>;过量ROS引起mtDNA断裂、损伤和缺失,影响线粒体蛋白修饰,减少ATP的产生,并持续生成ROS,过量的ROS损伤线粒体双层膜结构,增加细胞色素C的释放,形成恶性循环,这共同促进了糖尿病肾脏细胞的凋亡<sup>[17,34]</sup>。过量的ROS导致的氧化应激被认为是DKD病理生理学机制中的重要环节。高糖下足细胞线粒体超氧化物和ROS的荧光强度显著升高,炎症因子表达增加,线粒体膜电位下降,线粒体损伤加剧<sup>[35]</sup>。高糖下人肾小球血管内皮细胞上调凋亡蛋白及核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)的核转位,上调下游抗氧化剂血红素加氧酶-1(HO-1)的表达,从而降低氧化应激损伤,实现自我修复<sup>[36]</sup>。在C57BL/6糖尿病小鼠肾脏损伤模型中,应用靶向线粒体抗氧化剂SKQ1能有效改善尿微量白蛋白排泄和肾小球纤维化<sup>[37]</sup>。这均提示,平衡高糖诱导的线粒体氧化应激是DKD的潜在治疗策略。

氧化应激和炎症反应紧密相连。高糖诱导的氧化应激刺激炎症细胞释放大量炎症因子,如白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、单核趋化蛋白-1(MCP-1)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等<sup>[36-37]</sup>。核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)是糖尿病炎症反应的重要转录因子,线粒体氧化应激激活Toll样受体4(TLR4)/NF- $\kappa$ B信号通路,加剧肾脏炎症和纤维化<sup>[38]</sup>。同时NF- $\kappa$ B的激活能促进下游炎症因子MCP-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6等的表达,其中TNF- $\alpha$ 对ROS的产生具有负反馈作用<sup>[39]</sup>。炎症因子影响肾脏血管通透性,损伤肾小球滤过功能。氧化应激条件下,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)能被过量的ROS激活,其下游的核糖体S6蛋白激酶1与一氧化氮合酶结合导致一氧化氮生成减少<sup>[40]</sup>。一氧化氮是多种细胞功能的信号分子,又是主要的血管舒张因子,糖尿病肾脏长期慢性炎症反应引起一氧化氮分泌减少,使血管收缩高压,更加重了DKD的血管损伤。鉴于线粒体氧化应激和炎症反应的协同作用,联合抗氧化剂和抑制炎症能更有效地治疗DKD和延缓DKD进展。

**2.2 脂质过氧化诱导铁死亡** 铁死亡是由DIXON等<sup>[41]</sup>提出的一种全新的细胞死亡方式,主要表现为线粒体萎缩、线粒体嵴减少或消失,其调控机制复杂,其中脂氧合酶氧化多不饱和脂肪酸生成脂质氢过氧化物,形成有毒的脂质自由基和铁依赖性脂质ROS,是促进细胞铁死亡的核心因素。调控脂质ROS诱导的铁死亡是阻止DKD进展的有效方法,GPX4和Nrf2均是抑制铁死亡的关键因子。GPX以谷胱甘肽为底物还原脂质过氧化物,在高糖氧化应激状态下,谷胱甘肽作为抗氧化剂被耗竭,使GPX缺少底物而引起L-OOH等大量积累,诱导肾脏细胞铁死亡<sup>[42]</sup>。其中,GPX4是最重要的抗氧化酶之一,主要在肾小管间质中表达。研究发现,DKD小鼠肾脏中GPX4表达降低,脂质过氧化物和铁含量增加;高糖处理的人肾小管上皮细胞(HK-2)中使用铁死亡抑制剂Ferrostatin-1干预则能减轻DKD肾脏纤维化<sup>[43-44]</sup>。激活沉默信息调节因子3(SIRT3)/SOD2/GPX4信号通路可维

持线粒体氧化还原稳态<sup>[45]</sup>。Nrf2是介导氧化应激和抗炎反应的关键因子,敲除Nrf2基因增加了高糖培养的HK-2细胞损伤模型对铁死亡的敏感性,而在上调Nrf2表达后,增强HK-2细胞抗氧化应激能力的同时,还可以维持铁平衡,抑制铁死亡<sup>[46]</sup>。此外,HO-1的活性有助于减缓铁的异常积累和氧化应激,但DKD肾脏缺氧可导致肾小管HO-1水平异常升高,过量的HO-1通过降解血红素引起铁过载,反而导致氧化应激和脂质过氧化,触发铁死亡<sup>[47-48]</sup>。铁死亡抑制蛋白1(FSP1)/辅酶Q10(CoQ10)途径是近年来发现的独立于GPX4途径的新信号通路。FSP作为一种氧化还原酶,在还原CoQ10的过程中生成亲脂性自由基捕获抗氧化剂,阻止脂质过氧化,抑制铁死亡<sup>[49]</sup>。DKD经典铁死亡途径和其他铁死亡调控机制间存在相关性,但其确切分子机制仍需深入探究。

### 3 DKD与线粒体质量控制系统异常

**3.1 线粒体分裂与融合功能异常** 线粒体通过规律的分裂和融合维持正常的结构和功能。生理状态下,线粒体分裂对已发生不可逆mtDNA损伤或膜电位水平下降的线粒体进行分选,经过自噬清除后完成线粒体更新<sup>[50]</sup>。线粒体膜电位降低时,GTP动力蛋白相关蛋白1(Drp1)募集后与线粒体分裂蛋白1、线粒体裂变因子等受体结合,在线粒体外膜上形成环状结构,并通过水解GTP促进环收缩,使线粒体分裂<sup>[50]</sup>。RHO相关蛋白激酶1(ROCK1)能促进Drp1的线粒体转运并磷酸化Drp1,从而启动线粒体分裂,加入ROCK1抑制剂后明显改善糖尿病小鼠肾脏损伤和足细胞线粒体分裂<sup>[51]</sup>。线粒体分裂增加与肾脏损伤标志物呈正相关,过度的线粒体分裂使线粒体动力学异常,增加细胞内破碎形态的线粒体,因此线粒体分裂异常增多被认为是DKD状态下的有害因素<sup>[52]</sup>。线粒体融合(fusion)在线粒体内外两层膜上以不同的机制发生,其中视神经萎缩蛋白1(OPA1)调控线粒体内膜融合,线粒体外膜融合蛋白1/2(Mfn1/2)调控线粒体外膜融合,二者都具有GTP酶的功能<sup>[53]</sup>。生理状态下,线粒体融合形成相互连接的线粒体网络,介导与内质网的通讯,参与mtDNA和氧化蛋白的稀释,维持细胞的磷酸化水平<sup>[54]</sup>。糖尿病早期氧化应激促进线粒体外膜融合,但DKD细胞线粒体Mfn2表达减少,线粒体融合被抑制,过表达Mfn2能显著减轻高糖诱导的线粒体功能障碍、抑制线粒体相关内质网膜减少、减少肾脏细胞凋亡<sup>[54]</sup>。因此,线粒体融合被认为是DKD状态下的保护因素。目前有关线粒体分裂与融合在DKD中作用的研究不多,尚需更多的实验验证。

**3.2 线粒体自噬异常** 线粒体自噬去除衰老、受损和功能失常的线粒体,避免线粒体凋亡前蛋白和氧自由基等有害物质的释放,是线粒体质量控制的关键机制。人第10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)诱导假定激酶1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)是线粒体自噬泛素依赖性途径的代表<sup>[55]</sup>。生理状态下PINK1含量极低,聚集在线粒体外膜。高糖使线粒体受损时,PINK1从细胞质转移到线粒体外膜并招募具有E3泛素-蛋白连接酶活性的Parkin,介导线粒体外膜底物泛素化后,与微管相关蛋白1轻链3(LC3)家族

蛋白作用,启动线粒体自噬<sup>[55]</sup>。研究发现,高糖刺激能上调 PINK1 表达以增强线粒体自噬,使肾脏细胞氧化应激损伤得到改善,但过度高浓度的糖刺激反而会下调 PINK1 蛋白表达,进而抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬<sup>[56-57]</sup>。PINK1 和 Parkin 的低表达还增加 Drp1 依赖的线粒体断裂<sup>[58]</sup>。FUN14 域蛋白 1 (FUNDC1) 介导的非泛素依赖性通路是线粒体自噬的另一种常见途径<sup>[59]</sup>。FUNDC1 以磷酸化的形式稳定存在于线粒体外膜上,在低氧或线粒体解偶联时,unc-51 样激酶 1 (ULK1) 促进 FUNDC1 和 LC3 相互作用,进而提高线粒体自噬<sup>[59]</sup>。酪氨酸激酶(SRC)是 FUNDC1 的上游途径,在 DKD 小鼠足细胞中,高糖增加了 SRC 磷酸化水平进而抑制了 FUNDC1 介导的线粒体自噬;通过 SRC 抑制剂干预增强了 FUNDC1 介导的线粒体自噬后,线粒体膜电位得以恢复,减少足细胞凋亡,并能降低血肌酐、尿蛋白水平<sup>[60]</sup>。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶复合物,可抑制自噬蛋白 ULK1 和 ULK2 表达从而减少自噬泡的形成。高糖环境下激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化多种抗氧化酶,增加糖酵解,促进葡萄糖转运和脂肪酸代谢,通过抑制下游的 mTOR 途径介导自噬的发生发展<sup>[61]</sup>。AMPK 也可以直接促进线粒体分裂促进自噬<sup>[62]</sup>。组蛋白去乙酰化酶家族在线粒体自噬中具有重要地位。SIRT6 正向调节线粒体自噬,在 DKD 小鼠中 SIRT6 缺乏,过表达 SIRT6 后激活了 AMPK,足细胞中线粒体形态明显改善<sup>[63]</sup>。在 db/db 小鼠中过表达的 SIRT3 同样能通过 AMPK 途径,改善 DKD 肾脏细胞线粒体途径凋亡和线粒体能量代谢紊乱,从而起到延缓 DKD 进展的作用<sup>[64]</sup>。以上研究均提示,线粒体自噬对维持线粒体稳态具有重要意义。

**3.3 线粒体生物发生异常** 线粒体的生物发生是原线粒体生长和分裂形成新线粒体的过程,进而实现线粒体更新。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 是线粒体生物发生的重要调控因子,能激活细胞核内受体,转录合成线粒体氧化磷酸化和无氧糖酵解所需的蛋白质,促进 mtDNA 的复制和转录,促进健康线粒体的形成<sup>[65]</sup>。PGC-1 $\alpha$  还能与其他核因子相互作用,包括过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )、Nrf1/2、类视黄醇受体、雌激素相关受体等,调节细胞能量代谢的多种途径<sup>[66-67]</sup>。PGC-1 $\alpha$  在肾脏的表达丰度较高,因高代谢负荷代偿反应,DKD 早期 PGC-1 $\alpha$  上调,随着 DKD 病程进展 PGC-1 $\alpha$  的表达下降<sup>[67]</sup>。SIRT1 和 SIRT3 是 PGC-1 $\alpha$  的上游调控蛋白,调节 PGC-1 $\alpha$  在氧化应激状态下的启动和持续反应,高糖下 PGC-1 $\alpha$  表达降低伴随转运到线粒体外膜的 Drp1 增加,SIRT1 和 SIRT3 能激活 PGC-1 $\alpha$  调控线粒体生物合成,减轻线粒体氧化应激损伤<sup>[66,68]</sup>。当磷酸腺苷/ATP 比值升高时,AMPK 磷酸化 PGC-1 $\alpha$  激活其调控转录的功能,激活肾脏线粒体 AMPK/PGC-1 $\alpha$  信号通路改善 DKD 线粒体功能障碍,从而保护肾脏组织<sup>[69]</sup>。除直接影响 PGC-1 $\alpha$  外,高糖诱导的氧化应激、炎症反应等作用于 PGC-1 $\alpha$  的相关转录因子也是 DKD 损伤的机制之一。CCAAT 增强结合蛋白 (C/EBP) 广泛分布在足细胞等终末分化的细胞中,与 PPAR $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B 等多种转录因子存在密切

关联,PPAR $\gamma$  激动剂诱导内源性 PGC-1 $\alpha$  表达,降低糖脂氧化负荷,减少 ROS 产生,维持线粒体稳态;C/EBP $\alpha$  基因敲除的 DKD 小鼠则抑制了 PGC-1 $\alpha$  途径,加重肾脏损伤和衰老<sup>[67]</sup>。PGC-1 $\alpha$  的表达还受 C/EBP $\beta$  和蛋白激酶 A (PKA) 的调节,可增加线粒体含量并减少 ROS 积累<sup>[70]</sup>。丙酮酸激酶同工酶 M2 型 (PKM2) 基因敲除小鼠肾脏的 PGC-1 $\alpha$  蛋白和基因表达下降,足细胞线粒体数量明显减少,而上调 PKM2 则能有效改善 DKD 足细胞损伤<sup>[71]</sup>。

#### 4 中药调控线粒体功能障碍治疗 DKD

DKD 属于中医中“肾消”“消肾”“下消”“肾渴”的范畴<sup>[72]</sup>。中医药在防治 DKD 方面具有多途径、多靶点、不良反应小等优势。近年来,中医药介导线粒体功能障碍的途径和机制引起了广泛关注。中药化合物包括黄酮类、多糖类、萜类、苷类、多酚类和生物碱类等,中药复方包括六味地黄丸、参芪地黄汤、真武汤、当归补血汤、三黄益肾胶囊、益糖康等,均能靶向线粒体功能障碍防治 DKD。

##### 4.1 中药化合物

**4.1.1 黄酮类** 黄蜀葵花总黄酮是从中药黄蜀葵花中提取出的总黄酮成分,具有改善肾功能、降血糖、抗炎、抗氧化等多种药理作用,被广泛应用于 DKD 的治疗。最近研究发现,黄蜀葵花总黄酮能通过上调 GPX4 和 SLC7A11 表达、下调转铁蛋白受体和酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 的表达来减少铁沉积,降低 ROS 的产生和丙二醛水平来提高抗氧化能力,从而发挥抑制 DKD 肾小管细胞死亡的作用<sup>[72]</sup>。槲皮素是黄蜀葵花总黄酮中发挥治疗作用的主要活性成分,是一种强大的抗氧化剂。槲皮素能通过升高 DKD 大鼠肾组织中的 SOD 含量、降低丙二醛含量减轻氧化应激,同时抑制肾组织 NF- $\kappa$ B 的表达,降低炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平,改善炎症损伤<sup>[73-74]</sup>。槲皮素联合达沙替尼可激活线粒体自噬,缓解 DKD 小鼠足细胞去分化,减少尿蛋白<sup>[75]</sup>。槲皮素还可激活 DKD 大鼠和高糖诱导的 HK-2 细胞中的 Nrf2 表达,从而抑制铁死亡,保护线粒体<sup>[76]</sup>。以黄蜀葵花总黄酮为主要化学成分的单方中药制剂黄蜀葵花广泛应用于 DKD 的临床防治。黄葵胶囊平衡高糖诱导的 HK-2 细胞中的线粒体融合和分裂、减少 ROS 产生和细胞凋亡,改善线粒体呼吸链功能、mtDNA 损伤和膜电位的降低,上调 PINK1 相关信号通路介导的线粒体自噬水平,从而减轻 DKD 小鼠的肾小管损伤<sup>[77]</sup>。这些研究均表明,通过减少铁沉积、提高抗氧化应激能力、抑制炎症、激活自噬来改善线粒体功能障碍,可能是黄蜀葵花总黄酮防治 DKD 的重要机制。

黄芩苷是中药黄芩中提取的一种黄酮类化合物,具有抑菌、消炎和抗氧化等作用。黄芩苷可有效干预线粒体电子呼吸链受损、ROS 过度生成和兴奋性毒性,对线粒体的功能与结构具有保护作用,在神经系统退行性疾病、癌症和糖尿病及其并发症等多种不同疾病中均具有较好疗效<sup>[78]</sup>。在 DKD 小鼠模型和高糖诱导的足细胞损伤模型中,黄芩苷能抑制 ROS 积累,增加 Nrf2 及其激活因子 SIRT1 的表达,上调 HO-1 蛋白表达,改善氧化应激;同时黄芩苷还抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6、MCP-1 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子水平,干预 MAPK 炎症信号通

路,起到延缓DKD进展的作用<sup>[79-80]</sup>。这些结果表明,黄芩苷可能是通过改善氧化应激和抑制炎症反应来保护DKD模型线粒体结构和功能的。

毛蕊异黄酮是黄芪根茎中分离出的黄酮类成分,具有抗炎、抗氧化、神经保护和血管保护的作用。在高糖诱导的HK-2细胞中,毛蕊异黄酮上调GPX4、抑制脂质ROS、抑制核受体共激活因子2的表达,从而起到了增加细胞活力、改善HK-2细胞损伤的作用<sup>[81]</sup>。毛蕊异黄酮具有调控铁死亡改善DKD的潜在机制,但毛蕊异黄酮靶向DKD线粒体功能障碍的相关研究仍较少,亟待深入挖掘。

**4.1.2 多糖类** 当归多糖是当归的主要活性成分之一,有抗炎、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤等多种药理活性。在DKD大鼠模型中,当归多糖可降低肾组织中的NF- $\kappa$ B、MCP-1、TNF- $\alpha$ 、IL-1等炎症因子表达,从而缓解肾脏损伤<sup>[82]</sup>。当归多糖还能下调Drp1蛋白,抑制DKD小鼠肾脏细胞的线粒体裂变,并抑制AMPK信号通路介导的线粒体过度自噬,使线粒体自噬达到动态平衡,从而减轻线粒体损伤<sup>[83]</sup>。可见,当归多糖是改善DKD线粒体功能障碍的一种潜在药物。

黄精多糖是黄精中含量最高的药理成分,可改善线粒体能量代谢,提高呼吸链酶复合物I、II和III的表达,保护线粒体的结构,在缓解DKD炎症反应和保护肾功能方面有重要作用。最新研究发现,黄芪多糖能降低DKD小鼠丙二醛和总铁离子的水平,下调肾组织中铁死亡相关蛋白铁蛋白重链1和转铁蛋白表达,增加GPX4的表达,从而抑制铁死亡<sup>[84]</sup>。黄精多糖靶向DKD线粒体功能障碍的研究较少,机制尚不明确,仍需深入探究。

黄芪多糖是黄芪中分离的多糖类化合物,具有抗炎、抗氧化、调节糖脂代谢的作用。在高糖诱导的足细胞损伤模型中,黄芪多糖可显著降低ROS和铁离子的含量,提高足细胞线粒体膜电位,提高PGC-1 $\alpha$ 、GPX4、SLC7A11等蛋白的表达,降低足细胞凋亡率<sup>[85]</sup>。黄芪多糖还能介导AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 途径,维持线粒体功能,从而发挥对DKD肾小管上皮细胞的保护作用<sup>[86]</sup>。这些研究表明,黄芪多糖能通过抑制铁死亡和调控线粒体生物发生来改善DKD线粒体功能障碍。

马齿苋多糖是由马齿苋提取的一种多糖类化合物,具有降血脂、调节免疫、抗肿瘤等作用。研究发现,马齿苋多糖能显著降DKD大鼠肾组织中TNF- $\alpha$ 、IL-1、丙二醛等炎症因子,使SOD、还原型谷胱甘肽、过氧化氢酶、呼吸链复合物I和呼吸链复合物III的活性显著增加<sup>[11]</sup>。可见马齿苋多糖能通过保护线粒体能量代谢、抑制炎症反应、提高抗氧化应激能力,进一步改善DKD线粒体功能障碍,但其具体机制还有待进一步研究。

桑枝多糖是从桑枝中提取的多糖类活性成分,具有调节糖脂代谢、抗氧化、调节免疫等作用。在DKD大鼠和小鼠模型中,桑枝多糖均能上调肾组织中SIRT1、FOXO1的蛋白表达、下调NF- $\kappa$ B的蛋白水平,激活过氧化氢酶、线粒体呼吸链复合物I、III以及SOD的活性,从而保护肾功能、降低尿蛋白含量<sup>[87-88]</sup>。这些结果表明,桑枝多糖能通过抑制炎症反

应、抗氧化应激保护DKD肾脏细胞线粒体功能,进而起到防治DKD的作用。

**4.1.3 萜类** 人参皂苷是一种提取自人参、三七的三萜类糖苷化合物,具有抗炎、抗氧化、调节糖脂代谢、调节免疫、抗肿瘤等作用。人参皂苷Rb<sub>1</sub>能减少细胞色素C的释放和线粒体调节蛋白尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4的表达,抑制ROS的过度产生,从而抑制高糖诱导的小鼠足细胞凋亡<sup>[89]</sup>。在DKD小鼠模型中,人参皂苷Rb<sub>1</sub>能显著减轻肾小球损伤,并降低凋亡蛋白的表达<sup>[90]</sup>;人参皂苷Rh<sub>1</sub>能降低肾组织中的SOD、丙二醛水平和乳酸脱氢酶的活性,上调Nrf2和HO-1蛋白的表达,从而改善小鼠肾功能<sup>[90]</sup>。因此,人参皂苷可能通过抗氧化应激改善DKD线粒体功能,但具体机制仍需进一步探究。

茯苓酸A是从茯苓中分离出的一种三萜类化合物,具有抗炎、降糖、抗纤维化、抗病毒等功效。研究发现,茯苓酸A能抑制高糖诱导的小鼠足细胞凋亡和炎症,减少的ROS的产生,提高线粒体膜电位水平;茯苓酸A还可显著增加足细胞和DKD小鼠肾组织中的LC3蛋白表达,并降低FUNDC1水平,介导线粒体自噬,从而降低了血糖和尿蛋白水平,抑制肾脏纤维化<sup>[91]</sup>。这些结果表明,抑制炎症反应、抗氧化应激和调控线粒体自噬是茯苓酸A保护线粒体功能和防治DKD的重要机制。

雷公藤甲素是中药雷公藤植物根的提取的一种环氧二萜内酯化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、改善老年痴呆等功效,在防治DKD方面具有巨大潜力。雷公藤甲素能上调GPX4、SLC7A11、Nrf2蛋白的表达,减少转铁蛋白受体1的产生,抑制氧化应激和铁死亡,从而改善DKD线粒体功能失调<sup>[92]</sup>。雷公藤甲素还能通过上调PTEN、mTOR等自噬相关蛋白的表达,恢复线粒体自噬来缓解DKD纤维化,进而延缓DKD的进展<sup>[93]</sup>。

齐墩果酸是从女贞子果实或青叶胆全草中提取的一种三萜类化合物,具有抗炎、抗氧化、降血糖等多种药理特性。齐墩果酸治疗后DKD大鼠肾脏中PGC-1 $\alpha$ 和;磷酸化(p)-AMPK表达水平升高,TLR4、NF- $\kappa$ B、转化生长因子- $\beta$ <sub>1</sub>(TGF- $\beta$ <sub>1</sub>)表达降低,显著降低了血糖血脂,保护了肾脏功能<sup>[94]</sup>。可见齐墩果酸能通过AMPK/PGC-1 $\alpha$ 和TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路改善脂质代谢和炎症,减轻糖尿病大鼠的肾损伤。但齐墩果酸靶向线粒体功能障碍防治DKD的研究较少,有待进一步探究。

**4.1.4 苷类** 黄芪甲苷是黄芪中提取的一种皂苷类化合物,具有抗炎、抗氧化、调节免疫、降血糖、保护血管等作用。黄芪甲苷能上调DKD大鼠肾组织中PINK1、LC3 II/I、OPA蛋白表达,同时下调Drp1蛋白表达,并有效降低血糖和蛋白尿,保护肾功能<sup>[95]</sup>。黄芪甲苷还能减轻DKD肾组织中线粒体特异性电子传递链复合物、ATP和mtDNA的减少,并减少ROS的释放,减轻肾损伤和足细胞凋亡<sup>[96]</sup>。以上研究表明,黄芪甲苷防治DKD的机制可能与抑制线粒体过度分裂、促进线粒体自噬、抗氧化应激,进而保护线粒体功能密切相关。

红景天苷是从藏药红景天中分离出来的一种苷类化合

物,具有抗炎、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤的药理作用。研究发现,红景天苷能增强DKD小鼠肾组织mtDNA拷贝,上调电子系呼吸链相关蛋白、SIRT1和PGC-1 $\alpha$ 蛋白的表达,显著改善肾损伤<sup>[97]</sup>。这些结果提示,红景天苷改善DKD小鼠肾纤维化、保护肾功能可能是通过激活SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 通路介导线粒体生物合成来实现的。红景天苷是一种靶向线粒体功能障碍防治DKD的潜在药物。

五味子苷B是一种从中药五味子中提取的活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用。在高糖条件下,五味子苷B有效增加了HK2细胞的线粒体膜电位和ATP含量,降低了ROS的产生和TGF- $\beta$ 的表达,上调了PGC-1 $\alpha$ 、线粒体转录因子和MFN1/2蛋白的表达,并激活AMPK信号通路,从而缓解DKD小鼠肾小管细胞的上皮间质转化<sup>[98]</sup>。这些结果表明,五味子苷B能通过抑制炎症、减轻氧化应激反应、调控线粒体融合和介导线粒体生物合成来改善DKD线粒体功能障碍。

**4.1.5 多酚类** 姜黄素是从姜黄干燥根茎中提取的一种多酚类活性成分,具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤等作用。有研究发现,姜黄素能降低高糖诱导的大鼠肾小管上皮细胞的上皮间充质分化和ROS的产生,并抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的激活和IL-1 $\beta$ 等炎症因子的表达,可见,姜黄素抑制DKD肾脏纤维化、保护肾功能可能是通过抑制炎症和减少氧化应激反应来实现的<sup>[99]</sup>。此外,姜黄素还能增加的高糖处理的HK-2细胞中PINK1、Parkin、LC3 II蛋白的表达,调控PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬发挥治疗DKD的作用<sup>[100]</sup>。

白藜芦醇是从虎杖等中药中提取的多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化、降血脂、保护血管等功效。藜芦醇目前研究最多的天然SIRT1激活剂。白藜芦醇能显著上调DKD大鼠肾组织中SIRT1、PGC-1 $\alpha$ 蛋白的表达,使SOD活性升高,并下调丙二醛、ROS和细胞凋亡因子,从而减少足细胞凋亡<sup>[66]</sup>。可见白藜芦醇能明显改善DKD大鼠的线粒体氧化应激损伤,并通过激活SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 改善线粒体生物学发生来保护线粒体功能。

**4.1.6 生物碱** 小檗碱是黄连、黄柏的根茎中提取的一种苊基异喹啉生物碱,具有降血糖、降血脂、抗炎、抗氧化、抗纤维化的作用。研究发现,小檗碱能抑制Nrf2途径、减少ROS产生,激活AMPK信号通路的同时负反馈抑制肾脏NOX4的产生,从而减轻DKD氧化应激反应<sup>[101]</sup>。小檗碱激活PGC-1 $\alpha$ 介导的线粒体生物学发生,抑制Drp1介导线粒体动力学,减少DKD小鼠模型和足细胞中的脂质积累,维持并促进能量稳态和脂肪酸氧化<sup>[102-103]</sup>。因此,小檗碱可能成为介导线粒体功能障碍治疗DKD的一种新型药物。

**4.2 中药复方** 六味地黄丸由生地、牡丹皮、茯苓、山药、山茱萸、泽泻、女贞子、墨旱莲等中药组成,具有滋补肝肾的功效,是辨治早期DKD肝肾阴虚证的代表方剂<sup>[104]</sup>。在高糖诱导的HK-2细胞中,六味地黄丸能显著下调线粒体ROS的产生、改善线粒体膜电位和mtDNA拷贝数,抑制HK-2细胞凋亡,减轻氧化应激,延缓DKD间质纤维化进展<sup>[105]</sup>。六味

地黄丸还可下调DKD大鼠中NF- $\kappa$ B、MCP-1、TGF- $\beta$ 的表达,通过介导NF- $\kappa$ B等信号通路减轻DKD肾脏的炎症损伤<sup>[106]</sup>。这些研究表明,六味地黄丸防治DKD的重要机制与提高抗氧化应激能力和抑制炎症来改善线粒体功能障碍密切相关。

参芪地黄汤由人参、黄芪、熟地黄、山茱萸、茯苓、山药、泽泻、牡丹皮等中药组成,具有益气养阴清热的功效,是辨治中期DKD气阴两虚证的代表方剂<sup>[104]</sup>。参芪地黄汤能显著降低DKD小鼠和高糖损伤的HK-2细胞中Fe<sup>2+</sup>、丙二醛、谷胱甘肽和ROS的水平,增加DKD小鼠肾脏GPX4和SLC7A11等铁死亡关键蛋白的表达,并增加HK-2细胞中Nrf2和HO-1蛋白表达,从而改变肾小球和肾小管病变,降低尿蛋白,缓解DKD肾脏纤维化<sup>[107-108]</sup>。参芪地黄汤防治DKD的重要机制与其抗氧化作用和激活Nrf2/HO-1/GPX4信号轴抑制铁死亡相关,但其干预DKD线粒体功能障碍的研究较少,亟待深入探究。

真武汤由人参、附子、茯苓、白芍、生姜、白术等中药组成,具有温补命门、化气行水的功效,是辨治晚期DKD肾阳衰微证的代表方剂<sup>[104]</sup>。真武汤还调节Nrf2/HO-1/GPX4信号通路改善脾肾阳虚型DKD小鼠肾脏的氧化损伤和病理改变,减少肾脏中NF- $\kappa$ B的表达,并下调IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 等血清炎症因子,从而保护肾功能<sup>[109-110]</sup>。晚期DKD已进入慢性肾脏病或终末期肾脏病阶段。研究发现,真武汤能显著降低低氧和脂多糖共同处理的HK-2细胞中的ROS含量,增加PGC-1 $\alpha$ 、Nrf1和Nrf2蛋白的表达,并下调缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 的表达,使线粒体数量增加,线粒体病理改变减轻,细胞凋亡数量下降<sup>[111]</sup>。这些结果提示,真武汤可通过抑制氧化应激反应、抑制缺氧反应、抑制炎症反应来改善线粒体生物合成,进而延缓晚期DKD的进展。

当归补血汤由黄芪、当归、制附子、肉桂、熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、牡丹皮、泽泻等中药组成,具有补气养血的功效,是辨治DKD气血两虚证的代表方剂<sup>[112]</sup>。当归补血汤可显著升高DKD大鼠足细胞SOD活性和Mfn2、PCG-1 $\alpha$ 的表达,减少ROS生成和IL-1 $\beta$ 等炎症因子、Drp1的表达,使线粒体肿胀、线粒体嵴断裂紊乱和空泡得到明显改善<sup>[113-114]</sup>。此外,当归补血汤干预后,高糖诱导下足细胞的自噬标志蛋白LC3 II表达增加,mTOR表达减少,凋亡减少<sup>[114]</sup>。这些研究提示,当归补血汤防治DKD的机制与抑制足细胞线粒体分裂和凋亡、缓解足细胞氧化应激、减轻炎症反应,进而改善足细胞线粒体功能障碍密切相关。

此外,自拟中药复方在保护线粒体功能、延缓DKD进展方面也具有较好疗效。中药复方制剂三黄益肾胶囊由黄芪、西洋参、山药、山茱萸、金樱子、当归等中药组成,具有益气养阴、健脾补肾、活血化瘀的功效,已申请院内制剂并广泛应用于临床辨治DKD<sup>[115]</sup>。研究发现,三黄益肾胶囊能显著降低DKD大鼠肾组织中的丙二醛和IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B等炎症因子的水平,提高SOD和谷胱甘肽的活性,减轻了DKD大鼠肾脏的氧化应激和炎症反应,从而起到降血糖、减少尿蛋白和保护肾功能的作用<sup>[115]</sup>。三黄益肾胶囊还能调控

PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬从而改善 DKD 线粒体损伤<sup>[116]</sup>。中药复方益糖康由石岩教授承前人经验组方,由黄芪、黄精、白术、炙甘草、红参、丹参、黄连、枸杞子、葛根等中药配伍而成,具有益气健脾、养阴清热的功效。研究发现,益糖康能介导 Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)信号通路下调 DKD 大鼠肾脏组织中的 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6 水平和蛋白表达,抑制炎症反应<sup>[117]</sup>;益糖康可上调 DKD 大鼠的 SLC7A11、GPX4 和铁蛋白重链的表达,下调 p53 表达,抑制铁死亡<sup>[118]</sup>;益糖康还能通过晚期糖基化终末产物(AGE)-晚期糖基化终产物受体(RAGE)轴介导 SIRT1 调控磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/叉头框蛋白 O1(FoxO1)信号通路改善 DKD 大鼠足细胞线粒体自噬,减轻肾损害<sup>[119]</sup>。这些结果表明,益糖康可能通过抑制炎症、减轻氧化应激反应、抑制铁死亡、促进自噬来介导 DKD 线粒体功能障碍,但具体机制仍需进一步研究。

### 5 小结

DKD 是由于长期慢性高血糖刺激导致线粒体功能障碍和肾脏缺氧,氧化应激反应增强,持续炎症反应与线粒体损伤之间相互影响、互相促进,形成恶性循环。明确线粒体功能障碍在 DKD 中的作用机制对 DKD 的临床诊疗具有重要意义。中药通过改善线粒体功能障碍治疗 DKD 显示出巨大潜力,但研究仍处于初步阶段,中药化合物和中药复方减轻线粒体损伤的作用机制尚不明确,还有许多问题亟待解决。

首先,DKD 发病机制复杂,现有的细胞和动物模型无法完全模拟 DKD 的病理生理特性,使相关研究受限。其次,线粒体功能障碍尚无金标准,目前主要基于电镜下线粒体形态、线粒体能量代谢指标、线粒体动力学指标和线粒体生物发生指标等作为参考。线粒体功能障碍涉及多种途径,各信号通路间是否存在相互协调发挥作用,仍需深入探究。中药具有多种活性成分,中药复方中各药物配比的临证加减、量效关系变化和药物间各成分的相互作用对 DKD 线粒体功能障碍的调节作用尚不明确。最后,中药调控线粒体功能障碍治疗 DKD 的研究多局限为动物实验或细胞实验,缺乏高水平、多中心临床试验,仍需大量临床论证。

中医药具有调控线粒体功能障碍防治 DKD 的巨大潜力,以线粒体为切入点进行深入探究有利于揭示 DKD 的病理机制,为 DKD 的防治和中医药研发提供新靶点和新策略。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

### [参考文献]

[1] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病学杂志, 2021, 13(8): 762-784.  
Microvascular Complications Group of Chinese Diabetes Society. Chinese guideline for the prevention and treatment of diabetic kidney disease (2021 edition) [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2021, 13(8): 762-784.  
[2] 李小会, 陈丽名, 谭颖颖. 2022年版糖尿病肾病病证结合诊疗指南解读[J]. 现代中医药, 2022, 42(5): 6-10.

LI X H, CHEN L M, TAN Y Y. Interpretation of the 2022 edition of guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic kidney disease based on disease and syndrome combination [J]. Mod Tradit Chin Med, 2022, 42(5): 6-10.  
[3] NATHAN D M, BAYLESS M, CLEARY P, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Advances and contributions [J]. Diabetes, 2013, 62(12): 3976-3986.  
[4] 顾悦, 郑琳琳, 郭登洲. 基于 AKAP1/Drp1 信号通路探讨当归补血汤对糖尿病肾病大鼠足细胞线粒体分裂及凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 38-45.  
GU Y, ZHENG L L, GUO D Z. Effect of Danggui buxue tang on mitochondrial fission and apoptosis of podocytes in diabetic kidney disease rats based on AKAP1/Drp1 signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(15): 38-45.  
[5] LI J, SUN Y B Y, CHEN W, et al. Smad4 promotes diabetic nephropathy by modulating glycolysis and OXPHOS [J]. EMBO Rep, 2020, 21(2): e48781.  
[6] VERCELLINO I, SAZANOV L A. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(2): 141-161.  
[7] 姚美桦, 黄浩. 线粒体呼吸链超级复合物研究进展 [J]. 生物学教学, 2024, 49(8): 2-5.  
YAO M H, HUANG H. Advances in mitochondrial respiratory chain supercomplexes [J]. Biol Teach, 2024, 49(8): 2-5.  
[8] FORBES J M, THORBURN D R. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(5): 291-312.  
[9] AUDZEYENKA I, RACHUBIK P, ROGACKA D, et al. Insulin induces bioenergetic changes and alters mitochondrial dynamics in podocytes [J]. J Endocrinol, 2024, 261(3): e230357.  
[10] CHEN M F, LIOU S S, KAO S T, et al. Erianin protects against high glucose-induced oxidative injury in renal tubular epithelial cells [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 126: 97-105.  
[11] 王苑蓉, 叶大杰. 马齿苋多糖对高脂饲料联合链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠的作用及机制 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(8): 1050-1053.  
WANG Y R, YE D J. Effect and mechanism of *Portulaca oleracea* polysaccharide on diabetic kidney disease rats induced by high-fat diet combined with streptozotocin [J]. J Guangxi Med Univ, 2018, 35(8): 1050-1053.  
[12] COUGHLAN M T, THORBURN D R, PENFOLD S A, et al. RAGE-induced cytosolic ROS promote mitochondrial superoxide generation in diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(4): 742-752.  
[13] MISE K, LONG J, GALVAN D L, et al. NDUFS4 regulates cristae remodeling in diabetic kidney disease [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1965.  
[14] GUAN S S, SHEU M L, WU C T, et al. ATP synthase subunit- $\beta$  down-regulation aggravates diabetic nephropathy [J]. Sci Rep, 2015, 5: 14561.  
[15] D'EGIDIO F, CASTELLI V, CIMINI A, et al. Cell rearrangement

- and oxidant/antioxidant imbalance in Huntington's disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3):571.
- [16] TANAKA M, OZAWA T. Strand asymmetry in human mitochondrial DNA mutations[J]. *Genomics*, 1994, 22(2):327-335.
- [17] SHARMA P, SAMPATH H. Mitochondrial DNA integrity: Role in health and disease[J]. *Cells*, 2019, 8(2):100.
- [18] SMITH P R, DRONSFIELD M J, MIJOVIC C H, et al. The mitochondrial tRNA [Leu(UUR)] A to G 3243 mutation is associated with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes in a Chinese population[J]. *Diabet Med*, 1997, 14(12):1026-1031.
- [19] 张玉媛, 加孜热亚·再依拿提, 牡丹阳, 等. 携带 A3243G 突变基因糖尿病患者家系分析三例报道[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(5):384-389.
- ZHANG Y Y, JAZIREYA ZAINAT, DU D Y, et al. Analysis of three pedigrees of diabetic patients carrying A3243G mutation[J]. *Chin J Diabetes*, 2021, 29(5):384-389.
- [20] KAKIMOTO M, INOBUCHI T, SONTA T, et al. Accumulation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and mitochondrial DNA deletion in kidney of diabetic rats[J]. *Diabetes*, 2002, 51(5):1588-1595.
- [21] PARK K S, SONG J H, LEE K U, et al. Peripheral blood mitochondrial DNA content correlates with lipid oxidation rate during euglycemic clamps in healthy young men[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 46(2):149-154.
- [22] SINGH R, HATTERSLEY A T, HARRIES L W. Reduced peripheral blood mitochondrial DNA content is not a risk factor for type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(7):784-787.
- [23] DENG X, YANG G, ZHENG X, et al. Plasma mtDNA copy numbers are associated with GSTK1 expression and inflammation in type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2020, 37(11):1874-1878.
- [24] YUZEFOVYCH L V, PASTUKH V M, RUCHKO M V, et al. Plasma mitochondrial DNA is elevated in obese type 2 diabetes mellitus patients and correlates positively with insulin resistance[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10):e0222278.
- [25] AL-KAJAJI G, ALHADAN A, KAMAL A, et al. Peripheral blood mitochondrial DNA copy number as a novel potential biomarker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2):1483-1492.
- [26] CAO H, WU J, LUO J, et al. Urinary mitochondrial DNA: A potential early biomarker of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(4):e3131.
- [27] DEL DOTTO V, ULLAH F, DI MEO I, et al. SSBP1 mutations cause mtDNA depletion underlying a complex optic atrophy disorder[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1):108-125.
- [28] FILOGRANA R, MENNUNI M, ALSINA D, et al. Mitochondrial DNA copy number in human disease: The more the better?[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(8):976-1002.
- [29] WU W Y, WANG Z X, LI T S, et al. SSBP1 drives high fructose-induced glomerular podocyte ferroptosis via activating DNA-PK/p53 pathway[J]. *Redox Biol*, 2022, 52:102303.
- [30] HUANG Y, CHI J, WEI F, et al. Mitochondrial DNA: A new predictor of diabetic kidney disease[J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020:3650937.
- [31] CHEN T H, WANG H C, CHANG C J, et al. Mitochondrial glutathione in cellular redox homeostasis and disease manifestation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2):1314.
- [32] BONNEFONT-ROUSSLOT D, BASTARD J P, JAUDON M C, et al. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance[J]. *Diabetes Metab*, 2000, 26(3):163-176.
- [33] WILLIAMS M D, VAN REMMEN H, CONRAD C C, et al. Increased oxidative damage is correlated to altered mitochondrial function in heterozygous manganese superoxide dismutase knockout mice[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(43):28510-28515.
- [34] AL-GADI I S, HAAS R H, FALK M J, et al. Endocrine disorders in primary mitochondrial disease[J]. *J Endocr Soc*, 2018, 2(4):361-373.
- [35] 王晓晨, 迟坤, 杜军霞, 等. 胰岛素样生长因子结合蛋白2对高血糖环境诱导人足细胞凋亡的影响及机制研究[J]. *解放军医学院学报*, 2024, 45(6):610-617.
- WANG X C, CHI K, DU J X, et al. Effect of insulin-like growth factor binding protein 2 on human podocyte apoptosis induced by hyperglycemia and its mechanism[J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2024, 45(6):610-617.
- [36] 王延海, 张雷明, 冯艳艳. 大黄素改善高糖条件中人肾小球血管内皮细胞炎症、氧化应激及凋亡作用的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(10):1422-1426.
- WANG Y H, ZHANG L M, FENG Y Y. Effect of emodin on inflammation, oxidative stress and apoptosis of human renal glomerular endothelial cells under high glucose condition[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39(10):1422-1426.
- [37] 高治, 巩永凤, 王明霞. 线粒体靶向抗氧化剂 SKQ1 对糖尿病小鼠肾损伤的治疗作用与机制[J]. *滨州医学院学报*, 2024, 47(1):1-7.
- GAO Z, GONG Y F, WANG M X. Therapeutic effect and mechanism of mitochondria-targeted antioxidant SKQ1 on renal injury in diabetic mice[J]. *J Binzhou Med Univ*, 2024, 47(1):1-7.
- [38] WANG Y, YANG J, CHANG X, et al. Isoliquiritigenin alleviates diabetic kidney disease via oxidative stress and the TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(16):e2400215.
- [39] YANG H, XIE T, LI D, et al. Tim-3 aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy by promoting macrophage activation via the NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  pathway[J]. *Mol Metab*, 2019, 23:24-36.
- [40] TAKATA T, ARAKI S, TSUCHIYA Y, et al. Oxidative stress orchestrates MAPK and nitric-oxide synthase signal[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8750.
- [41] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [42] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: Past, present and future

- [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):88.
- [43] WANG Y, BI R, QUAN F, et al. Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 888: 173574.
- [44] FANG X, SONG J, CHEN Y, et al. LncRNA SNHG1 knockdown inhibits hyperglycemia induced ferroptosis via miR-16-5p/ACSL4 axis to alleviate diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 14(9): 1056-1069.
- [45] LI Q, LIAO J, CHEN W, et al. NAC alleviative ferroptosis in diabetic nephropathy via maintaining mitochondrial redox homeostasis through activating SIRT3-SOD2/Gpx4 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 187: 158-170.
- [46] LI S, ZHENG L, ZHANG J, et al. Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 435-449.
- [47] LIU Y, CUI H, MEI C, et al. Sirtuin4 alleviates severe acute pancreatitis by regulating HIF-1 $\alpha$ /HO-1 mediated ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 694.
- [48] FENG X, WANG S, SUN Z, et al. Ferroptosis enhanced diabetic renal tubular injury via HIF-1 $\alpha$ /HO-1 pathway in db/db mice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 626390.
- [49] LEI G, ZHUANG L, GAN B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-396.
- [50] KLEELE T, REY T, WINTER J, et al. Distinct fission signatures predict mitochondrial degradation or biogenesis[J]. *Nature*, 2021, 593(7859): 435-439.
- [51] LIU S, LI X, WEN R, et al. Increased thromboxane/prostaglandin receptors contribute to high glucose-induced podocyte injury and mitochondrial fission through ROCK1-Drp1 signaling[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 151: 106281.
- [52] BAEK J, LEE YH, JEONG H Y, et al. Mitochondrial quality control and its emerging role in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2023, 42(5): 546-560.
- [53] NOONE J, ROCHFORD K D, O'SULLIVAN F, et al. SIRT4 is a regulator of human skeletal muscle fatty acid metabolism influencing inner and outer mitochondrial membrane-mediated fusion[J]. *Cell Signal*, 2023, 112: 110931.
- [54] CAO Y, CHEN Z, HU J, et al. Mfn2 regulates high glucose-induced MAMs dysfunction and apoptosis in podocytes via PERK pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 769213.
- [55] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e104705.
- [56] 吉鸿飞. PINK1介导的线粒体自噬在糖尿病小鼠足细胞氧化应激损伤中的作用及机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- JI H F. The role and mechanism of PINK1-mediated mitophagy in oxidative stress injury of podocytes in diabetic mice[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2017.
- [57] 陈驰, 胡大军, 张盛, 等. 鼠尾草酸调节PINK1/Parkin信号通路对高糖诱导大鼠肾小球系膜细胞的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(23): 5830-5834.
- CHEN C, HU D J, ZHANG S, et al. Effect of carnosic acid on high glucose-induced rat glomerular mesangial cells by regulating PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43(23): 5830-5834.
- [58] LUTZ A K, EXNER N, FETT M E, et al. Loss of parkin or PINK1 function increases Drp1-dependent mitochondrial fragmentation[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(34): 22938-22951.
- [59] 付夜平, 杨芳, 孙鑫, 等. 补肾健脾法对OP大鼠肌骨中ULK1/FUNDC1介导的线粒体自噬的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(7): 953-958.
- FU Y P, YANG F, SUN X, et al. Effect of Bushen Jianpi method on ULK1/FUNDC1-mediated mitophagy in muscle and bone of osteoporosis rats[J]. *Chin J Osteoporos*, 2024, 30(7): 953-958.
- [60] ZHENG T, WANG H Y, CHEN Y, et al. Src activation aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy via suppression of FUNDC1-mediated mitophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 897046.
- [61] EGAN D F, SHACKELFORD D B, MIHAYLOVA M M, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy[J]. *Science*, 2011, 331(6016): 456-461.
- [62] ZHANG C S, LIN S C. AMPK promotes autophagy by facilitating mitochondrial fission[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(3): 399-401.
- [63] FAN Y, YANG Q, YANG Y, et al. Sirt6 suppresses high glucose-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in podocytes through AMPK activation[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(3): 701-713.
- [64] FENG J, LU C, DAI Q, et al. SIRT3 facilitates amniotic fluid stem cells to repair diabetic nephropathy through protecting mitochondrial homeostasis by modulation of mitophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1508-1524.
- [65] GORMAN G S, CHINNERY P F, DIMAURO S, et al. Mitochondrial diseases[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16080.
- [66] 费成琛, 吴雪平, 高琴, 等. SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 在高糖状态下线粒体氧化应激损伤致足细胞凋亡中的作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2023, 24(8): 669-673, 753-754.
- FEI C Q, WU X P, GAO Q, et al. Role of SIRT1/PGC-1 $\alpha$  in podocyte apoptosis induced by mitochondrial oxidative stress injury under high glucose condition[J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol*, 2023, 24(8): 669-673, 753-754.
- [67] 张沥文. PGC-1 $\alpha$ 及其相关转录因子在糖尿病肾病及肾脏衰老中作用的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- ZHANG L W. Role of PGC-1 $\alpha$  and its related transcription factors in diabetic kidney disease and kidney aging [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2018.
- [68] AHN B H, KIM H S, SONG S, et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(38): 14447-14452.
- [69] YU Y, JIA Y Y, LI H J. Sodium butyrate improves mitochondrial function and kidney tissue injury in diabetic kidney disease via the AMPK/PGC-1 $\alpha$  pathway[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(2): 2287129.

- [70] FONTECHA-BARRIUSO M, MARTIN-SANCHEZ D, MARTINEZ-MORENO J M, et al. The role of PGC-1 $\alpha$  and mitochondrial biogenesis in kidney diseases[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2):347.
- [71] QI W, KEENAN H A, LI Q, et al. Pyruvate kinase M2 activation may protect against the progression of diabetic glomerular pathology and mitochondrial dysfunction[J]. *Nat Med*, 2017, 23(6):753-762.
- [72] WANG M Z, CAI Y F, FANG Q J, et al. Inhibition of ferroptosis of renal tubular cells with total flavones of *Abelmoschus manihot* alleviates diabetic tubulopathy[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2023, 306(12):3199-3213.
- [73] 朱开梅,唐丽霞,赵文鹏,等. 槲皮素脂质体对糖尿病肾病氧化应激和TGF- $\beta_1$ /Smad7通路的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(3):319-323.  
ZHU K M, TANG L X, ZHAO W P, et al. Effect of quercetin liposomes on oxidative stress and TGF- $\beta_1$ /Smad7 pathway in diabetic kidney disease[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2017, 52(3):319-323.
- [74] 姜一凡,李小荣,耿嘉逸,等. 槲皮素通过抑制HMGB1/RAGE/NF- $\kappa$ B信号通路减轻糖尿病引起的大鼠肾脏损伤[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(9):1769-1775.  
JIANG Y F, LI X R, GENG J Y, et al. Quercetin attenuates diabetes-induced renal injury in rats by inhibiting HMGB1/RAGE/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *J South Med Univ*, 2024, 44(9):1769-1775.
- [75] ZHU X, ZHANG C, LIU L, et al. Senolytic combination of dasatinib and quercetin protects against diabetic kidney disease by activating autophagy to alleviate podocyte dedifferentiation via the Notch pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2024, 53(3):26.
- [76] ZHANG L, WANG X, CHANG L, et al. Quercetin improves diabetic kidney disease by inhibiting ferroptosis and regulating the Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1):2327495.
- [77] ZHU Z, LUAN G, PENG S, et al. Huangkui capsule attenuates diabetic kidney disease through the induction of mitophagy mediated by STING1/PINK1 signaling in tubular cells[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119:154975.
- [78] DE OLIVEIRA M R, NABAVI S F, HABTEMARIAM S, et al. The effects of baicalein and baicalin on mitochondrial function and dynamics: A review[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 100:296-308.
- [79] 马乐宜. 黄芩苷改善糖尿病肾脏病氧化应激和炎症反应损伤的机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2022.  
MA L Y. Mechanism of baicalin in ameliorating oxidative stress and inflammatory injury in diabetic kidney disease[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2022.
- [80] 尹青桥,夏琰瑜,陈杰,等. 黄芩苷通过抑制miR-141激活Sirt1/Nrf2信号改善小鼠糖尿病肾病[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2019, 40(2):186-191.  
YIN Q Q, XIA Y Y, CHEN J, et al. Baicalin ameliorates diabetic kidney disease in mice by inhibiting miR-141 and activating Sirt1/Nrf2 signaling[J]. *J Wuhan Univ: Med Ed*, 2019, 40(2):186-191.
- [81] HUANG D, SHEN P, WANG C, et al. Calycosin plays a protective role in diabetic kidney disease through the regulation of ferroptosis[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):990-996.
- [82] 白宇,杨丽霞,贺云,等. 当归多糖通过TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路对糖尿病肾病大鼠的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(3):755-760.  
BAI Y, YANG L X, HE Y, et al. Effect of *Angelica sinensis* polysaccharide on diabetic kidney disease rats via TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2021, 43(3):755-760.
- [83] 王江侠,杨丽霞,米登海,等. 当归多糖对糖尿病肾病KK-Ay小鼠肾脏AMPK信号通路及线粒体自噬的影响[J]. *中草药*, 2023, 54(10):3189-3196.  
WANG J X, YANG L X, MI D H, et al. Effect of *Angelica sinensis* polysaccharide on AMPK signaling pathway and mitophagy in kidney of KK-Ay mice with diabetic kidney disease[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(10):3189-3196.
- [84] 刘赫,李函舟,张辉,等. 黄精多糖对糖尿病肾病大鼠铁死亡的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(8):126-130.  
LIU H, LI H Z, ZHANG H, et al. Effect of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide on ferroptosis in diabetic kidney disease rats[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2023, 30(8):126-130.
- [85] 秦炜,张宇. 黄芪多糖对糖尿病肾病足细胞铁死亡诱导的线粒体损伤的影响[J]. *中医学报*, 2025, 40(2):236-247. .  
QIN W, ZHANG Y. Effect of Astragalus polysaccharide on ferroptosis-mediated mitochondrial damage in podocytes of diabetic kidney disease[J]. *J Chin Med*, 2025, 40(2):236-247.
- [86] 徐雪垠. 黄芪多糖通过AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 途径对糖尿病肾病肾小管上皮细胞线粒体的影响[J]. *山东医药*, 2020, 60(5):33-37.  
XU X Y. Effect of Astragalus polysaccharide on mitochondria of renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease via AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  pathway[J]. *Shandong Med J*, 2020, 60(5):33-37.
- [87] 郭福团,许雄伟,潘建峰,等. 桑枝多糖对糖尿病肾病大鼠肾脏组织抗氧化作用的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(23):2058-2061.  
GUO F T, XU X W, PAN J F, et al. Effect of *Ramulus mori* polysaccharide on renal antioxidant function in diabetic kidney disease rats[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2016, 36(23):2058-2061.
- [88] 祝建华,颜晓勇,吴佳洵,等. 桑枝多糖在糖尿病小鼠肾脏损害中的保护作用及氧化应激相关机制研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(6):564-568.  
ZHU J H, YAN X Y, WU J X, et al. Protective effect of *Ramulus mori* polysaccharide on renal damage in diabetic mice and its mechanism related to oxidative stress[J]. *J Clin Exp Med*, 2018, 17(6):564-568.
- [89] HE J Y, HONG Q, CHEN B X, et al. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> alleviates diabetic kidney podocyte injury by inhibiting aldose reductase activity[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(2):342-353.
- [90] 曲萌,黄睿,鞠欣达,等. 人参皂苷Rh<sub>1</sub>通过激活Nrf2/HO-1信号通路对糖尿病小鼠肾脏损伤的改善作用[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2024, 50(6):1565-1571.

- QU M, HUANG R, JU X D, et al. Ameliorative effect of ginsenoside Rh<sub>1</sub> on renal injury in diabetic mice by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *J Jilin Univ (Med Ed)*, 2024, 50(6): 1565-1571.
- [91] WU Y, DENG H, SIN J, et al. Poricoic acid A induces mitophagy to ameliorate podocyte injury in diabetic kidney disease via downregulating FUNDC1[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(12): e23503.
- [92] WANG H Q, WU H X, SHI W Q, et al. Triptolide attenuates renal slit diaphragm to tight junction transition in diabetic kidney disease by regulating Nrf2-Ferroptosis pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(7): 2161-2185.
- [93] LI X Y, WANG S S, HAN Z, et al. Triptolide restores autophagy to alleviate diabetic renal fibrosis through the miR-141-3p/PTEN/Akt/mTOR pathway[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9: 48-56.
- [94] LIU Y, HU Z, XING H, et al. Renoprotective effects of oleanolic acid and its possible mechanisms in rats with diabetic kidney disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 636(Pt 1): 1-9.
- [95] 裴翔, 刘丹, 欧阳茹, 等. 黄芪甲苷对小鼠2型糖尿病肾损伤的保护作用及其基于线粒体质量控制网络的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(24): 6064-6067.
- PEI X, LIU D, OUYANG R, et al. Protective effect of astragaloside IV on type 2 diabetic renal injury in mice and its mechanism based on mitochondrial quality control network[J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 42(24): 6064-6067.
- [96] SHEN Q, FANG J, GUO H, et al. Astragaloside IV attenuates podocyte apoptosis through ameliorating mitochondrial dysfunction by up-regulated Nrf2-ARE/TFAM signaling in diabetic kidney disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 203: 45-57.
- [97] XUE H, LI P, LUO Y, et al. Salidroside stimulates the Sirt1/PGC-1 $\alpha$  axis and ameliorates diabetic nephropathy in mice [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 240-247.
- [98] LIU W, LI F, GUO D, et al. Schisandrin B alleviates renal tubular cell epithelial-mesenchymal transition and mitochondrial dysfunction by kielin/chordin-like protein upregulation via Akt pathway inactivation and adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase pathway activation in diabetic kidney disease[J]. *Molecules*, 2023, 28(23): 7851.
- [99] LIU X, ZHANG X, CAI X, et al. Effects of curcumin on high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells through the TLR4-NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 929-940.
- [100] 鲁馨迪, 刘菊, 刘泉杉, 等. 姜黄素对高糖下肾小管上皮细胞线粒体自噬的影响[J]. *锦州医科大学学报*, 2024, 45(3): 25-28, 41.
- LU X D, LIU J, LIU Q S, et al. Effect of curcumin on mitophagy of renal tubular epithelial cells under high glucose condition[J]. *J Jinzhou Med Univ*, 2024, 45(3): 25-28, 41.
- [101] DOU Y, HUANG R, LI Q, et al. Oxyberberine, an absorbed metabolite of berberine, possess superior hypoglycemic effect via regulating the PI3K/Akt and Nrf2 signaling pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111312.
- [102] QIN X, JIANG M, ZHAO Y, et al. Berberine protects against diabetic kidney disease via promoting PGC-1 $\alpha$ -regulated mitochondrial energy homeostasis[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(16): 3646-3661.
- [103] QIN X, ZHAO Y, GONG J, et al. Berberine protects glomerular podocytes via inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission and dysfunction[J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1698-1713.
- [104] 余江毅, 倪青, 刘苏. 糖尿病肾病证结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2022, 63(2): 190-197.
- YU J Y, NI Q, LIU S. Guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic kidney disease based on disease and syndrome combination[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 63(2): 190-197.
- [105] 谭颖颖, 屈直, 张琪. 六味地黄丸含药血清降低高糖诱导的肾小管上皮细胞的氧化损伤和凋亡的研究[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(7): 1566-1569.
- TAN Y Y, QU Z, ZHANG Q. Liuwei dihuang wan medicated serum reduces oxidative damage and apoptosis of renal tubular epithelial cells induced by high glucose[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2015, 26(7): 1566-1569.
- [106] 陶鹏宇, 张悦. 六味地黄丸通过调控 NF- $\kappa$ B 及 TGF- $\beta$ /Smad 双信号通路减轻糖尿病肾病炎症及纤维化[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(2): 245-250.
- TAO P Y, ZHANG Y. Liuwei dihuang wan alleviates inflammation and fibrosis in diabetic kidney disease by regulating NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ /Smad dual signaling pathways[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2019, 36(2): 245-250.
- [107] 吴源陶, 王智槟, 傅馨莹, 等. 参芪地黄汤介导 ACSL4/LPCAT3/ALOX15 轴抑制花生四烯酸相关性铁死亡改善小鼠糖尿病肾病肾功能[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(12): 140-149.
- WU Y T, WANG Z B, FU X Y, et al. Shenqi Dihuang tang inhibits arachidonic acid-related ferroptosis via ACSL4/LPCAT3/ALOX15 axis to improve renal function in diabetic kidney disease mice[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(12): 140-149.
- [108] 王智槟, 邹晓玲, 邹译娴, 等. 基于 Nrf2/HO-1/GPX4 信号轴探讨参芪地黄汤抑制高糖诱导人肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(19): 5337-5344.
- WANG Z B, ZOU X L, ZOU Y X, et al. Mechanism of Shenqi Dihuang decoction in inhibiting high glucose-induced ferroptosis of human renal tubular epithelial cells based on Nrf2/HO-1/GPX4 signaling axis[J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(19): 5337-5344.
- [109] 赵哲, 陈光顺, 白敏, 等. 基于 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路探讨真武汤改善脾肾阳虚型糖尿病肾病小鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(15): 29-37.
- ZHAO Z, CHEN G S, BAI M, et al. Mechanism of Zhenwu tang in ameliorating diabetic kidney disease mice with spleen-kidney yang deficiency based on Nrf2/HO-1/GPX4 signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(15): 29-37.
- [110] 靳玉秋, 陈光顺, 白敏, 等. 真武汤调控 ROCK/IKK/NF- $\kappa$ B 通路关键分子表达改善脾肾阳虚型 DN 小鼠肾脏炎症损伤的机

- 制研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(18): 5041-5048.
- JIN Y Q, CHEN G S, BAI M, et al. Mechanism of Zhenwu tang in regulating ROCK/IKK/NF- $\kappa$ B pathway key molecule expression to ameliorate renal inflammatory injury in DN mice with spleen-kidney yang deficiency[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(18): 5041-5048.
- [111] 张圆圆, 靳培培, 宋婧雅, 等. 基于氧化应激和缺氧探讨加味真武汤对HK-2细胞线粒体生物合成的影响[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(7): 3663-3668.
- ZHANG Y Y, JIN P P, SONG J Y, et al. Effect of Jiawei Zhenwu tang on mitochondrial biogenesis in HK-2 cells based on oxidative stress and hypoxia[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(7): 3663-3668.
- [112] 高彦彬, 刘铜华, 李平. 糖尿病肾病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 151-153.
- GAO Y B, LIU T H, LI P. Guidelines for the prevention and treatment of diabetic kidney disease in traditional Chinese medicine[J]. Chin J Mod Distance Educ Tradit Chin Med, 2011, 9(4): 151-153.
- [113] 靳贺超, 强家维, 张冠文, 等. 当归补血汤通过改善足细胞线粒体功能障碍减轻糖尿病肾病大鼠氧化应激及炎症反应[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 31-40.
- JIN H C, QIANG J W, ZHANG G W, et al. Danggui buxue tang attenuates oxidative stress and inflammatory response in diabetic kidney disease rats by improving podocyte mitochondrial dysfunction[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(3): 31-40.
- [114] 叶太生. 基于miR-21靶向Akt/mTOR信号通路探讨补气生血法调控自噬防治早期糖尿病肾病临床和实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- YE T S. Clinical and experimental study on Buqi Shenghua method regulating autophagy via miR-21 targeting Akt/mTOR signaling pathway in prevention and treatment of early diabetic kidney disease [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2019.
- [115] 吕树泉, 潘保朝, 刘爱茹, 等. 三黄益肾胶囊调控NF- $\kappa$ B信号通路减轻糖尿病肾病大鼠炎症反应的机制研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1406-1413.
- LYU S Q, PAN B C, LIU A R, et al. Mechanism of Sanhuang Yishen capsules in alleviating inflammatory response in diabetic kidney disease rats by regulating NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. World Chin Med, 2024, 19(10): 1406-1413.
- [116] LI H, WANG Y, SU X, et al. San-Huang-Yi-Shen capsule ameliorates diabetic kidney disease through inducing PINK1/Parkin-mediated mitophagy and inhibiting the activation of NLRP3 signaling pathway[J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 2640209.
- [117] 王生化, 何信用, 郑思成, 等. 益糖康调控JAK2/STAT3信号通路抑制炎症预防糖尿病肾病的研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 145-149, 291.
- WANG S H, HE X Y, ZHENG S C, et al. Yitang kang prevents diabetic kidney disease by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway to inhibit inflammation[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(12): 145-149, 291.
- [118] 李艳春. 中药复方益糖康调控SLC7A11/GPX4介导的铁死亡防治糖尿病肾脏损伤的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- LI Y C. Mechanism of Chinese herbal compound Yitang kang in preventing and treating diabetic kidney injury by regulating SLC7A11/GPX4-mediated ferroptosis[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [119] 程玥凤, 于嘉祥, 张瀚文, 等. 中药复方益糖康颗粒通过AGE-RAGE轴介导SIRT1调控PI3K/Akt/FoxO1信号通路促进足细胞自噬的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(17): 113-121.
- CHENG Y F, YU J X, ZHANG H W, et al. Mechanism of Chinese herbal compound Yitang kang granules in promoting podocyte autophagy via AGE-RAGE axis-mediated SIRT1 regulating PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(17): 113-121.

[责任编辑 王鑫]