

肠道菌群-微生物代谢物-线粒体轴在糖尿病肾病中的作用机制及中医药干预研究进展

卢刚刚¹, 李生龙¹, 周九云^{2*}, 王欢¹, 殷鹏东¹, 金广炜¹, 赵永强^{2*}, 李喜香², 马旭¹

(1. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

[摘要] 糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最常见和最具破坏性的慢性并发症之一,传统治疗虽围绕控糖、抑制炎症、纤维化及肾素-血管紧张素系统等靶点可延缓进程,但难以阻断全病程恶化。近年来,肠道菌群-微生物代谢物-线粒体轴被提出,作为认知DKD新病理机制的重要框架。该文通过综述国内外文献,发现菌群失衡导致短链脂肪酸(SCFAs)减少、胆汁酸(BAs)紊乱、吲哚衍生物及尿素氮前体增加,相关代谢物经循环作用于肾脏,诱发线粒体结构及功能受损,进而引发能量代谢障碍、氧化应激与炎症反应并伴随线粒体自噬受阻,推动DKD进展。中医药可通过调控肠道菌群结构、抗炎抗氧化、改善肠黏膜屏障功能、纠正代谢物异常、维持线粒体稳态实现协同干预作用。该文综述了DKD相关肠道菌群与代谢物异常特征、线粒体损伤关键环节及其耦联机制,但目前研究仍以相关性证据为主,对代谢物、受体、线粒体功能的因果链验证不足,未来研究还需结合肠道菌群去除与重建、粪菌移植、代谢物回补及受体阻断等方法进一步明确具体作用机制,为中医药防治DKD的系统化研究及临床转化提供参考。

[关键词] 糖尿病肾病; 肠道菌群; 肠-肾轴; 微生物代谢物; 线粒体; 中医药

[中图分类号] R242;R587.1;R256 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)16-0337-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260363

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260330.1140.002>

[网络出版日期] 2026-03-30 15:00:32



Mechanisms of Gut Microbiota-Microbial Metabolite-Mitochondrial Axis and Traditional Chinese Medicine Intervention in Diabetic Kidney Disease: A Review

LU Ganggang¹, LI Shenglong¹, ZHOU Jiuyun^{2*}, WANG Huan¹, YIN Pengdong¹, JIN Guangwei¹,
ZHAO Yongqiang^{2*}, LI Xixiang², MA Xu¹

(1. School of Integrative Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] Diabetic kidney disease (DKD) is one of the most common and destructive chronic complications of diabetes. Although conventional therapies can delay disease progression through glycemic control, as well as the inhibition of inflammation, fibrosis, the renin-angiotensin system, and other targets, they are still unable to halt deterioration throughout the entire course of DKD. In recent years, the gut microbiota-microbial metabolite-mitochondrial axis has been proposed as an important framework for understanding the novel pathological mechanisms underlying DKD. By reviewing the relevant literature in China and other countries, this paper found that gut microbiota dysbiosis led to reduced short-chain fatty acids (SCFAs), disordered bile acids (BAs), and increased indole derivatives and uremic toxin precursors. These relevant metabolites act on the kidney through the circulation, induce mitochondrial structural and functional damage, and subsequently trigger energy metabolism disorders,

[收稿日期] 2026-01-13

[基金项目] 中央引导地方科技发展资金项目(24ZYQA037);2025年医疗服务与保障能力提升(中医药传承与发展部分)中央补助资金预算项目(甘财社[2024]118号);甘肃省联合科研基金项目(25JRRA1227);国家中医药管理局科技司—2023年中央财政转移支付地方项目实施方案—中药创新能力提升项目(甘财社[2023]53号);甘肃省科技计划项目(26JRRA775)

[第一作者] 卢刚刚,在读硕士,从事泌尿外科疾病诊治与研究,E-mail:2534077064@qq.com

[通信作者] *周九云,副主任医师,从事泌尿外科疾病诊治与研究,E-mail:891674879@qq.com;

*赵永强,主任医师,硕士生导师,从事泌尿外科疾病诊治与研究,E-mail:1114221808@qq.com

oxidative stress, inflammatory responses, and impaired mitophagy, thereby promoting DKD progression. Traditional Chinese medicine may exert synergistic intervening effects by regulating gut microbiota structure, suppressing inflammation and oxidative stress, improving intestinal mucosal barrier function, correcting metabolite abnormalities, and maintaining mitochondrial homeostasis. This paper summarized the characteristics of gut microbiota and metabolic disorders related to DKD, the key links of mitochondrial damage, and their coupled mechanisms. However, current research still mainly focuses on correlational evidence and verification of the causal chain linking metabolites, receptors, and mitochondrial function remains insufficient. Future research should further clarify the specific mechanisms of action by integrating approaches such as gut microbiota depletion and reconstruction, fecal microbiota transplantation, metabolite supplementation, and receptor blockade, providing a reference for the systematic research and clinical translation of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of DKD.

[Keywords] diabetic kidney disease; gut microbiota; gut-kidney axis; microbial metabolite; mitochondrion; traditional Chinese medicine

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病人群发生的、以肾脏结构和/或功能持续异常为特征的慢性肾脏病,临床常以持续性蛋白尿和/或估算肾小球滤过率进行性下降为主要表现,最终可进展至终末期肾病(ESRD)^[1]。随着全球糖尿病患病率上升,DKD所致肾脏不良结局与医疗负担持续加重,30%~40%的糖尿病患者可出现不同程度慢性肾脏损害,且DKD已成为ESRD的主要病因之一^[2-3]。全球疾病负担研究显示,1990—2021年间,与2型糖尿病相关的DKD全球患病率增长了85.5%,呈显著上升趋势^[4]。因此,明确DKD持续进展的关键致病环节、寻找可干预的新靶点,具有重要的临床意义。目前DKD治疗以肾素-血管紧张素系统抑制剂为基础,联合钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂及胰高血糖素样肽-1受体激动剂等药物延缓病情,但对全病程阻断作用仍有限,表明其病理机制中尚存在未被充分干预的关键环节。近年来,肠道菌群-微生物代谢物-线粒体轴作为阐释DKD进展的整合视角备受关注。基础与临床研究表明,DKD常伴肠道菌群结构重塑及代谢功能紊乱,如短链脂肪酸(SCFAs)产生菌减少、尿素素前体产生菌增多,以及胆汁酸(BAs)代谢谱紊乱^[5-7]。这些异常的肠源性代谢物透过受损的肠屏障进入循环,作为信使作用于肾脏细胞,诱发线粒体生物发生受阻、氧化磷酸化(OXPHOS)不足、活性氧(ROS)累积及线粒体自噬受损,诱发细胞凋亡和代谢失衡^[8]。但现有研究仍多停留在菌群变化与肾表型改善的相关性层面,缺乏对代谢物谱-受体通路-线粒体质量控制全链条的深入解析。

基于此,本文以肠道菌群-微生物代谢物-线粒体轴为基础,系统梳理了DKD中肠道菌群失衡及微生物代谢物异常的主要特征,概述了线粒体损伤的关键环节及其与微生物代谢信号的具体耦联机制,并进一步总结中医药在调节菌群结构、改善代谢物异常、减轻肠源性炎症及维持线粒体稳态等方面的研究进展,以期阐明DKD发生发展的新机制及中医药干预靶点提供参考。

1 DKD中肠道菌群与微生物代谢物的改变

1.1 肠道菌群谱的特征性改变 近年来,越来越多的研究表明DKD患者肠道菌群组成显著改变。从整体结构看,DKD患者肠道菌群 β 多样性分析显示其菌群结构与健康对照组患者明显分离,提示菌群结构发生重塑^[9-10]。此外,部分研究提示菌群 α 多样性可能下降,但不同研究受样本、饮食、药物及疾病分期等因素影响,结论并不完全一致。在菌群构

成层面,多种具有抗炎和代谢保护作用的有益菌明显减少,尤其是以SCFAs产生菌为代表的菌群,如拉赫诺螺旋菌科、瘤胃球菌科、玫瑰菌属。这些菌群在维持肠屏障完整性、抑制炎症反应和调节能量代谢中发挥重要作用,其减少被认为是DKD微生态失衡的典型特征之一。与此同时,DKD患者中部分潜在致病菌显著增多,如肠球菌属、克雷伯菌属等。这些菌群往往具有产生脂多糖(LPS)或尿素素前体的能力,其丰度增加可能加重系统性炎症和代谢负担^[11]。DKD患者肠道菌群并非呈现单一菌属变化,而是表现为产SCFAs菌减少、促炎菌增多为特征的整体生态位重塑。鉴于肠道菌群对宿主的影响很大程度上通过代谢物实现,上述菌群结构改变往往会进一步体现为微生物代谢物谱的系统性偏移。

1.2 关键微生物代谢物改变 微生物代谢物是肠道菌群功能输出的重要载体,可作为跨器官信号分子影响宿主代谢稳态、免疫反应及细胞能量代谢。多项研究表明,DKD中多类关键微生物代谢物呈现相对一致的变化趋势,主要涉及SCFAs、BAs、尿素素及色氨酸代谢相关产物等。**①SCFAs:** 主要包含乙酸(AA)、丙酸(PA)、丁酸(Bu),其总体水平呈下降趋势,且Bu降低更为显著^[12];尽管血清SCFAs受肠屏障通透性、吸收利用及肝肾代谢等因素影响而存在差异,但总体与蛋白尿、炎症因子及纤维化相关因子呈负相关,如白细胞介素(IL)-6与转化生长因子- β (TGF- β),表明其缺乏是微生态功能失衡的重要表征^[13]。**②BAs:** DKD中BAs谱发生紊乱,菌群介导的初级BAs向次级BAs转化异常,伴随法尼醇X受体(FXR)/G蛋白偶联胆酸受体5(TGR5)信号激活失衡;且FXR/TGR5与氧化应激、炎症、纤维化及线粒体 β 氧化密切相关,BAs异常可能与线粒体功能障碍形成交互影响^[14]。**③尿素素:** DKD中尿素素负荷增加,尤其是吡啶硫酸(IS)、对甲酚硫酸酯(PCS)和三甲胺氧化物(TMAO)显著升高;其中IS、PCS可促进足细胞毒性与细胞外基质(ECM)沉积并加速纤维化,TMAO亦可加重炎症与氧化应激,并可能通过损伤线粒体呼吸链复合物导致OXPHOS障碍,成为连接菌群紊乱与线粒体损伤的关键节点^[15-17]。**④色氨酸代谢产物:** DKD中色氨酸代谢存在明显偏移,具有抗氧化作用的吡啶丙酸(IPA)下降且与肾功能降低相关;而犬尿氨酸、血清素及吡啶生物等可与芳香烃受体(AHR)配体介入氧化应激、炎症与纤维化调控;已有研究提示IPA可上调沉默信息调节因子1(SIRT1),促进线粒体生物合成、降低氧化应激并

延缓DKD进程^[18-20]。DKD中微生物代谢物谱呈现保护性代谢物下降而尿素等等相关代谢物负荷增加的整体转向,提示肠道微生态由稳态维持向促病理输出转变。

综上,DKD患者肠道微生态改变主要表现为SCFAs相关有益菌减少、潜在致病菌增多的整体趋势,并伴随SCFAs下降、BAs异常、尿素及色氨酸代谢偏移等功能输出异常。表明DKD中的肠道菌群失衡不仅体现为菌群组成重塑,也表现为代谢物谱的系统性改变,进而可能参与炎症反应、屏障功能受损及代谢紊乱等病理过程。

2 DKD中线粒体功能障碍机制

2.1 线粒体氧化应激与炎症反应 研究表明,DKD肾组织,尤其是近端小管与足细胞,常伴有线粒体超微结构受损,膜电位下降、三磷酸腺苷(ATP)生成不足及线粒体ROS(mtROS)升高,表明线粒体稳态失衡在肾脏损伤中具有重要作用^[21]。在高糖、脂毒性与慢性炎症作用下,线粒体电子传递链(ETC)负荷增加,电子泄漏增多,进而诱导mtROS过量生成。过量mtROS不仅可引起膜脂过氧化、蛋白氧化及线粒体DNA(mtDNA)损伤,降低OXPHOS效率并削弱能量供给,还可与受损mtDNA共同作为内源性危险信号,持续激活炎症反应;与此同时,氧化应激可促进NOD样受体蛋白3(NLRP3)活化,并增强核转录因子- κ B(NF- κ B)、TGF- β /Smad信号通路,诱导细胞外基质沉积与肾间质纤维化^[22]。因此,mtROS既是线粒体功能障碍的核心表型,也是连接代谢异常、炎症与纤维化进展的关键枢纽。

2.2 线粒体动力学失衡与线粒体自噬障碍 线粒体稳态依赖融合、裂变及线粒体自噬等质量控制过程的协调。动力蛋白相关蛋白1(Drp1)、线粒体裂变蛋白1(FIS1)主要参与裂变调控,而线粒体融合蛋白1/2(MFN1/2)与视神经萎缩蛋白1主要参与融合调控;适度融合有助于维持线粒体功能,适当裂变则有利于分离和清除受损线粒体。二者失衡会导致线粒体功能障碍^[23]。在DKD中,线粒体动力学常表现为裂变增强、融合减弱,导致线粒体碎片化加重,ETC功能下降,ATP生成减少、mtROS升高与线粒体介导凋亡倾向增加;与此同时,PTEN诱导激酶1(PINK1)/帕金蛋白(Parkin)介导的线粒体自噬在DKD中往往受抑,致使损伤线粒体难以被及时清除并发生积累,进一步增强了氧化应激与炎症反应^[24-25]。研究发现,高糖可上调核受体亚家族4组A成员1并激活肿瘤蛋白p53,促进线粒体裂变并抑制Parkin表达,形成裂变偏置而清除不足的质量控制失衡,最终推动肾脏足细胞与近端小管细胞损伤^[26]。

2.3 代谢重编程与能量危机 DKD中线粒体代谢异常的核心在于肾脏高耗能需求与线粒体供能下降之间的失衡。近端小管与足细胞需大量ATP维持转运功能与细胞稳态,但长期高糖、脂毒及炎症刺激可致ETC受损、OXPHOS效率下降并伴mtROS过量生成,最终导致ATP不足^[27]。同时,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)/核呼吸因子1(NRF1)/线粒体转录因子A(TFAM)轴失衡抑制线粒体生物发生,导致线粒体数量和功能进一步下降^[28-30]。在底物利用层面,肾小管高度依赖脂肪酸氧化(FAO)供能,而

DKD中脂代谢紊乱常伴脂质堆积,若相关FAO通路受损,则会进一步削弱能量生成并加剧代谢危机。多组学研究还提示,DKD伴随氨基酸代谢异常及心磷脂谱重塑,这些变化可能影响线粒体内膜环境和呼吸链功能^[31]。当底物输入增加而ETC氧化利用受限时,三羧酸循环产生的还原当量堆积会进一步促进电子泄漏和mtROS升高,并通过NF- κ B、NLRP3等通路放大炎症和纤维化反应,促进肾脏结构损伤^[32]。

综上,DKD线粒体功能障碍以mtROS驱动的氧化应激与炎症反应为核心,并伴线粒体动力学失衡、线粒体自噬受阻所致质量控制失败,以及FAO受损、OXPHOS效率下降引发的能量危机,三者相互耦合推动肾脏细胞损伤与纤维化。

3 肠道菌群-微生物代谢物-线粒体轴在DKD中的作用机制

3.1 SCFAs缺乏与线粒体稳态受损 DKD中肠道菌群失衡常伴随SCFAs生成下降,进而通过肠-肾轴加重代谢炎症与线粒体损伤。SCFAs作为信号分子激活G蛋白偶联受体41/43/109a(GPR41/43/109a),并与腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/SIRT1/PGC-1 α 通路等能量感知、线粒体发生轴相耦合,促进线粒体生物发生与FAO,改善OXPHOS效率与ATP供给并抑制肾纤维化^[33-35];此外,Bu具有组蛋白去乙酰化酶抑制效应,可增强抗氧化转录程序,降低ETC泄漏导致的mtROS过量生成,稳定膜电位,减少mtDNA损伤与细胞凋亡倾向。同时,SCFAs还可通过改善肠屏障功能、减少LPS入血,间接抑制Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B介导的炎症反应,从而缓解肾脏线粒体氧化应激与自噬障碍^[36]。综上,SCFAs下降可削弱对能量代谢与抗氧化网络的支持,并降低对NF- κ B/NLRP3等炎症通路的抑制作用,使线粒体氧化应激与炎症反应加剧,从而加速蛋白尿与肾功能持续下降。

3.2 BAs谱紊乱与FXR/TGR5信号失衡:线粒体脂代谢与氧化应激耦合 在肠道菌群-代谢物-线粒体轴中,BAs的关键作用在于作为肠源代谢信号的载体,可将菌群介导的BAs谱重塑转译为肾脏细胞线粒体代谢程序变化。BAs主要通过FXR与TGR5传导信号,参与葡萄糖、脂质代谢及炎症与线粒体功能调控^[37-38]。当FXR/TGR5信号不足或失衡时,主要通过3条耦合路径破坏线粒体稳态,①能量供给通路:FAO相关基因网络受到抑制,脂质堆积增加,底物利用效率随之下降,进而削弱了OXPHOS造成ATP供能不足;②线粒体产能基础路径:FXR/TGR5与SIRT1/3等去乙酰化轴及AMPK/PGC-1 α /NRF1通路联动受损,使线粒体生物发生能力下降,数量与质量下滑^[39];③氧化应激与炎症反应路径:代谢负荷与还原压力升高促使电子泄漏增加导致mtROS积累,并通过NF- κ B、NLRP3等炎症信号通路放大损伤信号,进一步推动TGF- β /Smad介导的纤维化程序与ECM沉积^[40-41]。这些变化在肾脏近端肾小管中尤为突出。由于近端肾小管细胞线粒体含量丰富,其能量供应高度依赖FAO,因此对BAs信号失衡更为敏感。BAs谱异常可在近端肾小管进一步促进脂质堆积、能量生成不足及氧化应激等病理改变,最终导致肾小管间质纤维化和肾功能恶化。因此,

BAs-FXR/TGR5 信号轴可能是连接肠源代谢异常与肾脏线粒体功能障碍的重要环节。

3.3 尿毒素负荷增加:IS/PCS/TMAO 介导的线粒体毒性与炎症反应 肠源尿毒素是肠道菌群-代谢物-线粒体轴中促损伤端的关键介质,不仅与 DKD 严重程度相关,还可直接损伤线粒体,将代谢应激转化为炎症与结构性损害。其主要通过 2 条路径致病,①代谢毒性通路:损害 ETC/OXPHOS 效率并诱导 mtROS 过量生成,导致 ATP 不足并形成能量不足与氧化应激联动反应^[42];②信号放大通路:在持续线粒体应激下增强 NF- κ B 相关炎症转录及 TGF- β /Smad 驱动的 ECM 合成,促进肾小球与管间质纤维化^[43-44]。除蛋白结合型尿毒素外,TMAO 等亦可加重氧化应激与炎症反应^[45]。研究显示,菌群失调可致肠源苯基硫酸盐生成增加且清除下降,肾内负荷升高后引发氧化还原失衡,表现为 mtROS 升高,ATP、谷胱甘肽(GSH)及抗氧化酶活性下降,并抑制 NRF1/PGC-1 α /SIRT1/TFAM 信号通路,削弱线粒体生物发生与应激缓冲能力,放大 NLRP3 炎症级联,推动肾损伤^[46]。此外,IS/PCS 还可通过氧化、代谢应激将线粒体动力学推向裂变偏置,诱发线粒体碎片化与产能下降;受损线粒体虽可经 Parkin/微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)/溶酶体相关膜蛋白 1(LAMP1)信号通路进入自噬清除,但若清除与再生失衡则线粒体储备下降,ATP 不足与氧化压力持续累积^[47]。综上,尿毒素既是上游代谢负荷的体现,也是破坏线粒体能量代谢、氧化应激与质量控制的关键触发因素。

3.4 色氨酸代谢偏移:IPA/SIRT1/PGC-1 α 保护链与 AHR 促炎链的双向耦合 色氨酸代谢偏移在 DKD 中的关键作用不在于单一代谢物的增加或减少,而在于代谢网络输出出现保护性吲哚分支减弱、AHR 促炎分支增强的双向失衡。IPA 是典型保护性代谢物,其与线粒体稳态的连接点主要为 SIRT1/PGC-1 α 轴。研究表明,IPA 可通过增强 SIRT1 介导的 PGC-1 α 活化,增加超氧化物歧化酶 2(SOD2)和 TFAM 的表达,促进线粒体生物发生并减轻氧化损伤^[20]。相反,犬尿氨酸等代谢物及部分吲哚衍生物可作为 AHR 配体,驱动炎症与氧化应激转录程序,并与肾纤维化发生耦合^[48]。在高糖、脂毒与炎症微环境中,IPA 下降导致线粒体生物发生与抗氧化作用削弱,mtROS 积累;同时,AHR 分支增强进一步放大炎症反应,并与线粒体质量控制障碍相互促进,逐步形成 mtROS 积累、线粒体损伤加重、炎症放大的正反馈回路,最终推动肾细胞损伤与纤维化。需要注意的是,IPA 的保护作用目前在动物/细胞层面具有较充分的因果证据,而 AHR 分支在 DKD 中仍需更多受体阻断或遗传学、多组学研究以明确其细胞类型特异性与具体作用机制。

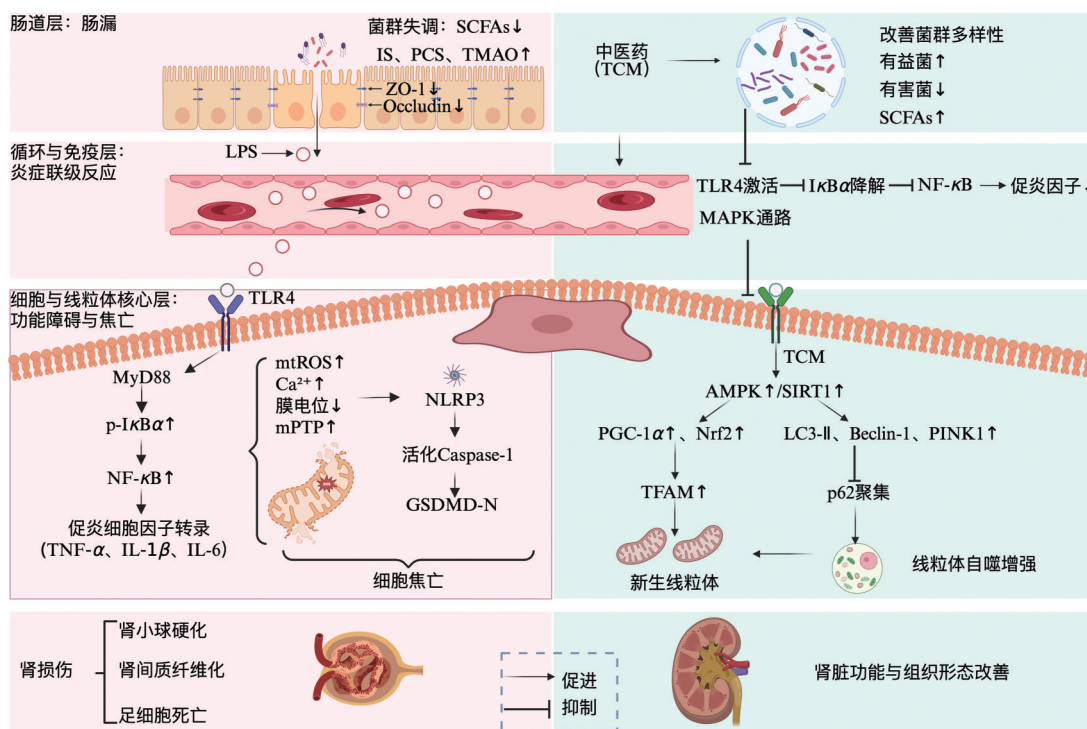
3.5 肠屏障破坏与 LPS 负荷:从系统性炎症到线粒体质量控制失衡 在肠道菌群-代谢物-线粒体轴中,肠屏障受损与内毒素负荷升高更强调其对病程的持续推动作用。菌群失衡常伴随紧密连接受损与肠屏障通透性升高,使 LPS 等微生物更易入血,形成以慢性低度炎症为特征的内毒素负荷增加状态^[49]。循环 LPS 主要通过 TLR4 启动下游信号,增强 NF- κ B 介导的炎症转录并上调多种促炎因子,如 IL-6、肿瘤

坏死因子- α (TNF- α)和 γ 干扰素(IFN- γ),使肾脏长期处于氧化应激与炎症状态^[50-51]。在持续炎症状态下,TLR4/NF- κ B 信号通路可加重氧化应激并提高线粒体负荷,促进电子泄漏与 mtROS 累积,导致膜脂过氧化、mtDNA 损伤及 OXPHOS 效率下降;mtROS 亦可与 NLRP3 炎症小体形成互促,增加炎症反应^[52]。持续炎症与 mtROS 共同作用下,线粒体质量控制更易失衡,出现线粒体损伤增加而清除、更新不足,线粒体自噬效率下降,使损伤线粒体积累并进一步升高 mtROS,最终使肾脏细胞持续损伤并加剧肾纤维化。

综上,DKD 中肠道菌群失衡所引发的代谢物谱改变往往在肾脏细胞层面共同指向线粒体功能下降,表现为能量代谢与 FAO 受限、mtROS 增加及线粒体清除与更新失衡,并在炎症与纤维化信号持续介入下进一步加重肾损伤。现有证据表明,SCFAs 缺乏与尿毒素负荷升高及线粒体功能损害之间的关联较为一致,且部分干预研究提示可逆性;相比之下,BAs 受体信号与 AHR 分支在 DKD 中的细胞类型特异性与分期作用仍缺乏更直接的因果验证。总体而言,这些通路并非独立作用,而是在肠屏障通透性升高与内毒素负荷增加的状态下相互作用,形成代谢应激、炎症反应放大、线粒体损伤的持续病理进展。作用机制见图 1。

4 中医药调控肠道菌群-微生物代谢物-线粒体轴的研究进展

4.1 调节肠道菌群结构并改善微生态失衡 现有研究表明,中医药可通过重塑肠道菌群结构改善 DKD 相关微生态失衡,主要表现为提高菌群多样性,增加有益菌丰度并降低潜在致病菌负荷。蔡红蝶等^[53]研究发现,丹参不同部位提取物干预 DKD 大鼠,可提高肠道菌群多样性,使菌群结构回归正常状态,增加乳酸杆菌属等有益菌丰度,下调异常富集的部分菌群,提示其可能通过改善肠道微生态失衡来减轻肾损伤。张文杰等^[54]研究显示,山药多糖可增加厚壁菌门丰度,降低拟杆菌门和变形菌门比例,减少埃希菌属等潜在致病菌,并提高毛螺菌属、韦荣球菌属等有益菌丰度,提示其可通过恢复菌群稳态参与肾脏保护。印红爱等^[55]发现,左归降糖益肾方可提高菌群 α 多样性,并调节厚壁菌门、拟杆菌门及乳酸杆菌属等菌群失衡,提示其可能通过改善微生态结构缓解 DKD 进展。王毅强等^[56]在临床研究中观察到,金匱肾气丸联合常规治疗后,普雷沃氏菌相对丰度升高并伴随代谢状态改善,提示中医药对菌群结构的调节可能与肾脏获益相关。沙琦等^[57]在 DKD 患者中观察到黄葵胶囊联合常规治疗可改变肠道菌群分布,并使拟杆菌、双歧杆菌、柔嫩梭菌和乳杆菌等关键菌群发生显著变化,提示其可能通过调节肠道微生态失衡参与肾脏保护。姚宇剑等^[58]发现,缩泉益肾方可提高菌群 α 多样性,降低厚壁菌门/拟杆菌门比值,上调蓝藻菌门、疣微菌门相对丰度,下调软壁菌门及放线菌门丰度,改善肾小球系膜扩张等病理学改变,表明其可能通过重塑肠道菌群结构参与 DKD 肾损伤治疗。艾珊珊等^[59]发现,益肾化湿颗粒可提高菌群 α 多样性,降低厚壁菌门/拟杆菌门比值,增加副拟杆菌属、长双歧杆菌及黏膜乳杆菌等有益菌丰度。表明益肾化湿颗粒可能通过调节肠道菌群稳态参与 DKD 治疗。



注:ZO-1.闭锁小带蛋白-1;Occludin.闭合蛋白;MyD88.髓样分化因子88;IκBα.NF-κB抑制蛋白α;p-IκBα.磷酸化IκBα;MAPK.丝裂原活化蛋白激酶;Caspase-1.胱天蛋白酶-1;GSDMD-N.焦孔素D-N端片段;Nrf2.核因子E₂相关因子2;Ca²⁺.钙离子;mPTP.线粒体通透性转换孔;p62.自噬受体蛋白p62;本图由BioRender.com制作

图1 肠道菌群-微生物代谢物-线粒体轴在DKD中的作用机制及中医药干预机制

Fig. 1 Mechanisms of gut microbiota-microbial metabolite-mitochondrial axis in DKD and intervention mechanisms of traditional Chinese medicine

总体来看,中医药对菌群层面的干预主要表现为恢复有益菌群、降低潜在致病菌负荷并改善微生态失衡,其中产SCFAs相关菌群的回升尤为值得关注。但目前多数研究仍停留在菌群丰度变化层面,对菌群功能输出及其与肾脏作用之间的介导关系仍缺乏充分研究。

4.2 调控微生态代谢物并减轻肠源性代谢负荷 微生物代谢物是肠道菌群功能输出的重要载体,也是连接微生态改变与宿主损伤的重要信号。现有研究提示,中医药可通过提高保护性代谢物水平、纠正BAs代谢紊乱并促进抗炎代谢产物生成,从而减轻DKD相关代谢负荷。徐卓等^[60]研究发现,丹参茎叶总酚酸可上调DKD小鼠多种SCFAs,如AA、PA、Bu、异丁酸、戊酸和异戊酸,并伴随菌群结构改善及肾损伤相关表型缓解,提示其可能通过恢复SCFAs功能输出发挥肾保护作用。DONG等^[61]在DKD大鼠中发现,玉米须多糖干预后,肠道菌群α、β多样性均得到一定程度恢复,菌群组成向正常状态回调,代谢组学进一步显示,其可纠正SCFAs、BAs、甘油磷脂等多条代谢异常通路。表明玉米须多糖可能通过调节关键菌群及其代谢物输出,减少尿素和促炎代谢负荷,改善炎症和氧化应激状态,最终减轻肾组织病理损伤与胶原沉积。YUAN等^[62]研究发现,益气温阳方可提高肠道菌群丰富度及BAs水平,并上调肝脏FXR与胆固醇7α-羟化酶,下调胆固醇12α-羟化酶,提示其可能通过纠正菌群相关BAs代谢异常及受体信号失衡发挥作用。李鑫等^[63]基于代谢组

学与16S rRNA测序发现,升清降浊胶囊可上调血清棕榈酰乙醇酰胺与油酸酰胺等代谢物水平,并伴随乳酸杆菌属等益生菌富集。表明升清降浊胶囊可能通过促进抗炎相关代谢物生成和改善菌群功能减轻肾损伤。

总体而言,中医药对微生物代谢物的调控已从SCFAs逐渐拓展到BAs及其他脂质代谢物层面,提示其作用并不限于调菌,而是进一步影响菌群功能输出。然而,现有研究对尿毒素、色氨酸代谢物及其下游受体通路的研究仍较不足,相关因果链的验证研究尚有待完善。

4.3 改善肠黏膜屏障并抑制肠源性炎症信号 肠黏膜屏障受损和内毒素负荷增加是肠道微生态异常向肾脏炎症损伤传递的重要环节。部分中医药可通过恢复闭锁小带蛋白-1(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)等紧密连接蛋白表达,降低LPS水平并抑制TLR4/髓样分化因子88(MyD88)/NF-κB等炎症通路减轻DKD损伤。罗欣杰等^[64]发现,肉苁蓉多糖可改善肠道菌群失衡并促进屏障修复,上调ZO-1和Occludin表达,降低LPS水平,并抑制TLR4/NF-κB通路激活,减少TNF-α、IL-1β、IL-6及TGF-β表达,减轻肾损伤与纤维化。提示其可能通过菌群-屏障-内毒素-炎症轴发挥肾保护作用。郭凤等^[65]研究发现,玉液汤可提高肠道菌群多样性,增加乳酸杆菌属、双歧杆菌属等有益菌,降低埃希菌属等潜在致病菌;上调Occludin与ZO-1表达并下调IL-6、TNF-α水平,表明其可能通过改善菌群并修复屏障减轻炎症损伤。刘曼

等^[66]发现,金合欢素可抑制TLR4及p-NF- κ B p65蛋白表达,减轻肾小球基底膜增厚、足细胞损伤及炎症反应,而外源性LPS干预可部分逆转其肾保护作用。表明其可能通过抑制TLR4/NF- κ B介导的炎症反应减轻糖尿病肾损伤,但是否依赖肠源LPS仍待验证。檀森等^[67]发现,升清降浊方可下调TLR4、p-NF- κ B p65、NLRP3、Caspase-1及GSDMD-N等蛋白表达,抑制TLR4/NF- κ B/NLRP3介导的炎症级联与细胞焦亡反应。表明其可能通过抑制内毒素相关炎症信号通路、减轻炎症、焦亡损伤,发挥肾脏保护作用。此外,张铁斐等^[68]发现,益肾通络方可下调TLR4、MyD88、NF- κ B、NLRP3、Caspase-1、GSDMD及IL-1 β 、IL-18的蛋白与mRNA表达,表明其可能通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B/NLRP3炎症小体相关通路,抑制肾脏细胞焦亡,改善肾小管间质损伤。而鲍陶陶等^[69]研究发现,丹蛭降糖胶囊可上调IL-10,下调TNF- α 、IL-1 β 及TLR4、MyD88表达,并调节Beclin1、LC3 I/II等自噬相关蛋白,提示其可能通过抑制TLRs/MyD88相关炎症信号和改善自噬失衡减轻DKD肾损伤。需要指出的是,并非所有检测TLR4/MyD88/NF- κ B的研究都足以证明其属于肠源性炎症调节;不少研究虽证实了抗炎效应,但并未同步评估肠道菌群、肠道屏障蛋白或LPS水平,因此后续研究仍需进一步区分其肠源介导作用与肾内局部抗炎作用。

4.4 调控肾脏线粒体稳态 现有研究提示,中医药可通过降低氧化应激、调控线粒体自噬、纠正线粒体动力学失衡及改善线粒体能量代谢等方式维持肾脏线粒体稳态。ZHONG等^[70]研究发现,岩藻多糖可增加SCFAs产生菌丰度并提高盲肠AA水平,同时改善肾脏线粒体功能障碍、提高ATP生成,并通过减轻线粒体氧化应激和抑制MAPK通路缓解肾脏炎症与纤维化,提示其可能通过肠道菌群-线粒体轴发挥肾保护作用。SUN等^[71]发现,黄芪素可纠正ROS、GSH和丙二醛等氧化应激异常,降低线粒体超氧阴离子,并上调AMPK/PGC-1 α /TFAM相关信号,提示其可能通过改善线粒体氧化应激状态和促进线粒体生物发生减轻肾损伤与纤维化。王冬燕等^[72]发现毛蕊花糖苷可上调SIRT1、Nrf2蛋白表达及超氧化物歧化酶1、血红素加氧酶-1水平,减少ROS,改善线粒体损伤;SIRT1抑制剂可部分逆转其保护作用。表明毛蕊花糖苷可能通过激活SIRT1/Nrf2相关抗氧化与线粒体保护通路,缓解DKD进程。顾惠贤等^[73]发现,熊果酸可抑制mPTP异常开放、提升线粒体膜电位、减少ROS,恢复足细胞线粒体形态并减少凋亡,伴随下调亲环蛋白D、电压依赖性阴离子通道、Bax及细胞色素C表达,并上调Bcl-2水平。表明其可能通过改善线粒体稳态、减轻氧化应激并抑制足细胞凋亡,参与治疗DKD相关细胞损伤。陈蝶等^[74]发现,黄芪甲苷不仅可下调NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N表达,还可上调LC3 II、Beclin1表达及磷酸化AMPK(p-AMPK)/AMPK、磷酸化自噬激活激酶1/自噬激活激酶1(p-ULK1/ULK1)值,抑制p62积聚,提示线粒体自噬水平恢复。表明其可能通过激活AMPK/ULK1介导的线粒体自噬、抑制NLRP3相关焦亡反应,缓解DKD肾损伤。此外,QIU等^[75]研究结合空间转录组(ST)与单细胞RNA测序(scRNA-seq)技术,构建了黄

芪甲苷干预DKD的空间代谢图谱。研究发现,黄芪甲苷并非均一地调节肾脏代谢,而是靶向性恢复了皮质区的GSH代谢与髓质区的磷酸戊糖途径,并通过上调成纤维细胞中的GSH过氧化物酶3(GPX3)表达以增强抗氧化防御。这种基于空间-细胞-分子多维度的解析,证实了黄芪甲苷对DKD肾脏微环境的精准重塑能力,也为解释中药如何通过改善局部代谢微环境来保护线粒体功能提供了直接的组学证据。高婷等^[76]发现,当归红芪超滤物可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白相关信号并促进转录因子EB活化,伴随LC3 II等自噬标志物上调,提示其可能通过增强自噬-溶酶体系统介导的脂噬过程,减少异位脂质沉积,改善肾脏脂代谢紊乱与损伤。DAI等^[77]发现,益气活血方干预可下调囊泡相关膜蛋白相关蛋白B与蛋白酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白51水平,恢复内质网-线粒体接触位点稳态,降低线粒体钙离子负荷并增强LC3 I/II表达,减少p62表达,激活自噬从而减轻DKD肾损伤。SUN等^[78]研究发现,津力达颗粒可下调Bax与切割型Caspase-3水平、上调Bcl-2,降低ROS,改善线粒体形态与功能。可通过增强p-AMPK并上调PGC-1 α 表达,进而抑制Drp1介导的线粒体过度分裂,维持线粒体稳态并降低足细胞凋亡。ZHU等^[79]亦发现,黄葵胶囊可上调干扰素基因刺激因子1(STING1)/PINK1通路,并诱导线粒体自噬,恢复线粒体稳态。需要注意,最新研究已开始引入前沿组学技术以提升机制解析的精度。WU等^[80]亦运用ST与scRNA-seq技术,构建了黄葵胶囊治疗DKD小鼠的肾脏空间药理病理可视化图谱,精准定位了药物作用的关键受体(如整合素 α 3、整合素 α 5)及其在特定肾单位区域的调节网络,为中药复方多成分、多靶点、多空间的复杂机制提供了可视化证据。

总体来看,中医药对DKD线粒体稳态的干预主要集中在降低mtROS、增强线粒体自噬、恢复生物发生、改善动力学失衡及缓解能量代谢障碍,但多数研究仍以肾内读出为主,与上游菌群和代谢物变化之间的连续因果链证据尚未完全明确。

5 结论与展望

本文以肠道菌群-微生物代谢物-线粒体轴为主线,将DKD中常被分散讨论的菌群失衡、代谢偏移、免疫炎症与线粒体质量控制障碍整合为一条连续的致病因果链条。将肠-肾轴与线粒体病理统一在DKD病程进展中,形成系统性的解释框架,也使不同研究中炎症、氧化应激、脂代谢异常、细胞死亡与纤维化等表型具备共同的上游驱动逻辑。基于此,中医药干预优势可理解为全链条的协同重塑,即上游通过调菌与修复屏障降低内毒素、尿毒素负荷;中段通过重塑SCFAs、BAAs等信号,恢复GPR41/43、FXR/TGR5等信号通路传导;下游通过激活AMPK/PGC-1 α 、SIRT1/Nrf2及STING1/PINK1等关键节点,改善线粒体生物发生、抗氧化与自噬,从而阻断代谢应激、炎症反应、线粒体衰竭的恶性循环。这种调菌、修复肠黏膜屏障、重塑代谢物微环境、恢复线粒体稳态的层递式干预,有助于将中医药多组分、多靶点、整体调节优势从经验描述转化为可验证的机制路径。

但必须指出,当前研究仍面临现象关联多、因果闭环少

的研究瓶颈。大量研究尚停留在菌群变化与肾表型改善的并行描述,对代谢物-受体-细胞表型这一核心轴缺乏必要且充分的实验验证;同时,肾脏细胞异质性与空间微环境复杂性使传统组织匀浆检测极易掩盖中药真实作用位点与细胞特异性通路,从而限制了机制解析深度与临床转化。因此,未来研究应将前沿组学整合与因果验证作为突破口:①可采用单细胞与空间组学的联用策略,在细胞亚群与空间微环境层面明确中医药干预的关键靶细胞及靶区域,并结合心磷脂等线粒体膜脂重塑与呼吸链功能检测,推动机制证据从相关性描述向链条式验证跃升;②强化代谢物-受体的因果闭环,利用去菌重建、FMT、代谢物定点回补、受体阻断或细胞特异性敲除技术,检验特定代谢信号是否为中药起效的必要介质,并以呼吸通量、膜电位、自噬通量等作为终末功能指标;③临床研究应建立代谢物谱-肠道屏障-线粒体质量复合标志物体系,开展分层与纵向验证,以提高可重复性与人群可推广性。通过机制闭环与多维证据的补充,方能将中医药多靶点干预的独特价值转化为更坚实的循证依据,并为DKD长期进展的精准干预提供转化路径。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] 中华中医药学会,北京中医药大学东直门医院,北京中医药大学. 糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南[J]. 北京中医药大学学报,2024,47(4):580-592.
China Association of Chinese Medicine, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine. Diagnosis and treatment guideline of integrated traditional Chinese and Western medicine for diabetic kidney disease[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med,2024,47(4):580-592.
- [2] ZHANG L, JIANG L, XU R, et al. Epidemiological research on diabetic nephropathy at global, regional, and national levels from 1990 to 2021: An analysis derived from the global burden of disease 2021 study [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2025,16:1647064.
- [3] GUPTA S, DOMINGUEZ M, GOLESTANEH L. Diabetic kidney disease: An update[J]. Med Clin North Am,2023,107(4):689-705.
- [4] WANG M, YAN R, XIA W, et al. Global, regional, and national burden of type 2 diabetes-related diabetic kidney disease attributable to low physical activity from 1990 to 2021: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 with predictions to 2050 [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2025,16:1625973.
- [5] WU I W, LIAO Y C, TSAI T H, et al. Machine-learning assisted discovery unveils novel interplay between gut microbiota and host metabolic disturbance in diabetic kidney disease[J]. Gut Microbes,2025,17(1):2473506.
- [6] YANG G, WEI J, LIU P, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases [J]. Metabolism, 2021, 117:154712.
- [7] DAS S, GNANASAMBANDAN R. Intestinal microbiome diversity of diabetic and non-diabetic kidney disease: Current status and future perspective[J]. Life Sci,2023,316:121414.
- [8] YAO L, LIANG X, QIAO Y, et al. Mitochondrial dysfunction in diabetic tubulopathy[J]. Metabolism,2022,131:155195.
- [9] LI Q, XIE S, LIU Y, et al. Gut microbiota profiling reflects the renal dysfunction and psychological distress in patients with diabetic kidney disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2024,15:1410295.
- [10] WANG Y, ZHAO J, QIN Y, et al. The specific alteration of gut microbiota in diabetic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 908219.
- [11] IATCU C O, STEEN A, COVASA M. Gut microbiota and complications of type-2 diabetes [J]. Nutrients, 2021, 14 (1):166.
- [12] JIANG H, WANG X, ZHOU W, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids mediate the antifibrotic effects of traditional Chinese medicine in diabetic nephropathy [J]. Front Endocrinol(Lausanne),2025,16:1643515.
- [13] WU X Q, ZHAO L, ZHAO Y L, et al. Traditional Chinese medicine improved diabetic kidney disease through targeting gut microbiota[J]. Pharm Biol,2024,62(1):423-435.
- [14] LIU P, JIN M, HU P, et al. Gut microbiota and bile acids: Metabolic interactions and impacts on diabetic kidney disease [J]. Curr Res Microb Sci,2024,7:100315.
- [15] ZHANG Y, QING J, SAED Y A, et al. Gut microbiota implication in diabetic kidney disease: Mechanisms and novel therapeutic strategies[J]. Ren Fail,2025,47(1):2517402.
- [16] NI Y, ZHENG L, NAN S, et al. Enterorenal crosstalks in diabetic nephropathy and novel therapeutics targeting the gut microbiota [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2022, 54 (10) : 1406-1420.
- [17] POPKOV V A, SILACHEV D N, ZALEVSKY A O, et al. Mitochondria as a source and a target for uremic toxins[J]. Int J Mol Sci,2019,20(12):3094.
- [18] GU X, DONG Y, WANG X, et al. Identification of serum biomarkers for chronic kidney disease using serum metabolomics[J]. Ren Fail,2024,46(2):2409346.
- [19] ZHANG F, GUO R, CUI W, et al. Untargeted serum metabolomics and tryptophan metabolism profiling in type 2 diabetic patients with diabetic glomerulopathy [J]. Ren Fail, 2021,43(1):980-992.
- [20] ZENG Y, GUO M, WU Q, et al. Gut microbiota-derived indole-3-propionic acid alleviates diabetic kidney disease through its mitochondrial protective effect via reducing ubiquitination mediated-degradation of SIRT1[J]. J Adv Res, 2024,73:607-630.
- [21] RATAN Y, RAJPUT A, PAREEK A, et al. Comprehending the role of metabolic and hemodynamic factors alongside different signaling pathways in the pathogenesis of diabetic

- nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7): 3330.
- [22] DWIVEDI S, SIKARWAR M S. Diabetic nephropathy: Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic strategies [J]. *Horm Metab Res*, 2025, 57(1): 7-17.
- [23] NARONGKIATIKHUN P, CHATTIPAKORN S C, CHATTIPAKORN N. Mitochondrial dynamics and diabetic kidney disease: Missing pieces for the puzzle of therapeutic approaches[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(2): 249-273.
- [24] XIA C, ZHANG J, CHEN H, et al. Kaempferol improves mitochondrial homeostasis via mitochondrial dynamics and mitophagy in diabetic kidney disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 162: 115121.
- [25] PAVLOVIĆ N, KRIŽANAC M, KUMRIĆ M, et al. Mitochondrial dysfunction: The silent catalyst of kidney disease progression[J]. *Cells*, 2025, 14(11): 794.
- [26] AHMAD A A, DRAVES S O, ROSCA M. Mitochondria in diabetic kidney disease[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2945.
- [27] TAKASU M, KISHI S, NAGASU H, et al. The role of mitochondria in diabetic kidney disease and potential therapeutic targets[J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 10(2): 328-342.
- [28] 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.
- [29] FONTECHA-BARRIUSO M, MARTIN-SANCHEZ D, MARTINEZ-MORENO J M, et al. The role of PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in kidney diseases [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 347.
- [30] SHAO M, CHEN J, ZHANG F, et al. 4-Octyl itaconate attenuates renal tubular injury in db/db mice by activating Nrf2 and promoting PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2403653.
- [31] WANG L, ZHOU R, LI G, et al. Multi-omics characterization of diabetic nephropathy in the db/db mouse model of type 2 diabetes [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2025, 27: 3399-3409.
- [32] YANG Y, LIU J, SHI Q, et al. Roles of mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease: New perspectives from mechanism to therapy[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(6): 733.
- [33] SZREJDER M, PIWKOWSKA A. Gut microbiome-derived short-chain fatty acids in glomerular protection and modulation of chronic kidney disease progression [J]. *Nutrients*, 2025, 17(17): 2904.
- [34] CHEN J, LIU B, YAO X, et al. AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway: Molecular mechanisms and targeted strategies from energy homeostasis regulation to disease therapy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(11): e70657.
- [35] 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 α pathway[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(2): 2287129.
- [36] JIANG H, WANG X, ZHOU W, et al. Gut microbiota dysbiosis in diabetic nephropathy: Mechanisms and therapeutic targeting via the gut-kidney axis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1661037.
- [37] THIBAUT M M, BINDELS L B. Crosstalk between bile acid-activated receptors and microbiome in entero-hepatic inflammation[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(3): 223-236.
- [38] LI Z, YUAN H, CHU H, et al. The crosstalk between gut microbiota and bile acids promotes the development of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(8): 2059.
- [39] WANG X X, WANG D, LUO Y, et al. FXR/TGR5 dual agonist prevents progression of nephropathy in diabetes and obesity[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 118-137.
- [40] FANG Y, QIN M, ZHENG Q, et al. Role of bile acid receptors in the development and function of diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(11): 3116-3133.
- [41] MEYERS A K, ZHU X. The NLRP3 inflammasome: Metabolic regulation and contribution to inflammaging [J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1808.
- [42] CHEN J, ZHOU Q, SU L, et al. Mitochondrial dysfunction: The hidden catalyst in chronic kidney disease progression[J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1): 2506812.
- [43] CHEN L, YANG T, LU D W, et al. Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 670-681.
- [44] XIONG Y, ZHOU L. The signaling of cellular senescence in diabetic nephropathy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7495629.
- [45] ZHANG X, LI Y, YANG P, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 inflammasome and NF- κ B signals [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 751-765.
- [46] LIU H, DIEP T N, WANG Y, et al. Diabetic kidney disease: Contribution of phenyl sulfate derived from dietary tyrosine upon gut microbiota catabolism [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(9): 1153.
- [47] SUN C Y, CHENG M L, PAN H C, et al. Protein-bound uremic toxins impaired mitochondrial dynamics and functions [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77722-77733.
- [48] LIU J R, MIAO H, DENG D Q, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolism mediates renal fibrosis by aryl hydrocarbon receptor signaling activation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 78(3): 909-922.
- [49] WANG X, LIU X, GONG F, et al. Targeting gut microbiota for diabetic nephropathy treatment: Probiotics, dietary interventions, and fecal microbiota transplantation [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1621968.
- [50] GARIBOTTO G, CARTA A, PICCIOTTO D, et al. Toll-like receptor-4 signaling mediates inflammation and tissue injury in diabetic nephropathy[J]. *J Nephrol*, 2017, 30(6): 719-727.

- [51] ALY R H, AHMED A E, HOZAYEN W G, et al. Patterns of toll-like receptor expressions and inflammatory cytokine levels and their implications in the progress of insulin resistance and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 609223.
- [52] YUAN S, LIU X, ZHU X, et al. The role of TLR4 on PGC-1 α -mediated oxidative stress in tubular cell in diabetic kidney disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6296802.
- [53] 蔡红蝶, 宿树兰, 郭建明, 等. 丹参对糖尿病肾损伤大鼠肠道菌群多样性的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(2): 426-435.
- CAI H D, SU S L, GUO J M, et al. Effect of *Salvia Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* on diversity of intestinal flora in diabetic nephropathy rats [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(2): 426-435.
- [54] 张文杰, 赖星海, 陈佳薇. 山药多糖治疗肥胖糖尿病肾病大鼠的效果观察及对其肾功能和肠道微生态的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(1): 37-42.
- ZHANG W J, LAI X H, CHEN J W. Effect of yam polysaccharides in the treatment of obese diabetic nephropathy rats and its effect on renal function and intestinal microecology [J]. *Chin J Microecol*, 2021, 33(1): 37-42.
- [55] 印红爱, 向家强. 左归降糖益肾方改善2型糖尿病肾病MKR小鼠肾损害机制研究 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(6): 642-647, 652.
- YIN H A, XIANG J Q. Research on the mechanism of Zuogui Glucose Reducing and Kidney Benefiting Formula formula in ameliorating renal damage in MKR mice with type 2 diabetic nephropathy [J]. *Chin J Pathog Biol*, 2024, 19(6): 642-647, 652.
- [56] 王毅强, 越东杰, 王俪娟, 等. 金匮肾气丸对阴阳两虚型糖尿病肾病患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2023, 45(12): 4179-4184.
- WANG Y Q, YUE D J, WANG L J, et al. Clinical efficacy of Jingui Shenqi pill in diabetic kidney disease patients with deficiency of both Yin and Yang [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2023, 45(12): 4179-4184.
- [57] 沙琦, 宗音, 赵艳, 等. 黄葵胶囊对糖尿病肾病肠道菌群的影响及机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(4): 196-199.
- SHA Q, ZONG Y, ZHAO Y, et al. Effect of Huangkui capsule on intestinal flora in patients with diabetic nephropathy and its mechanism [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(4): 196-199.
- [58] 姚宇剑, 倪雅丽, 李想, 等. 缩泉益肾方对糖尿病肾病小鼠肠道菌群多样性的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(8): 1846-1848.
- YAO Y J, NI Y L, LI X, et al. Effects of Suoquan Yishen Formula on gut microbiota diversity in diabetic kidney disease mice [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2020, 31(8): 1846-1848.
- [59] 艾珊珊, 崔涛, 周乐, 等. 基于“肠-肾轴”理论探讨益肾化湿颗粒改善糖尿病肾病的临床疗效及作用机制 [J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(12): 1103-1109.
- AI S S, CUI T, ZHOU L, et al. Clinical efficacy and mechanism of Yishen huashi granules in treating diabetic kidney disease based on the "gut-kidney axis" theory [J]. *J Nanjing Univ Chin Med*, 2022, 38(12): 1103-1109.
- [60] 徐卓, 项想, 尚尔鑫, 等. 丹参茎叶总酚酸对2型糖尿病肾病小鼠肠道菌群和短链脂肪酸的调节作用 [J]. *药学报*, 2021, 56(4): 1035-1048.
- XU Z, XIANG X, SHANG E X, et al. Regulatory effect of total phenolic acid from the stems and leaves of *Salvia miltiorrhiza* Bge. on intestinal microflora and short-chain fatty acids in type 2 diabetic nephropathy mice [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2021, 56(4): 1035-1048.
- [61] DONG W, ZHAO Y, LI X, et al. Corn silk polysaccharides attenuate diabetic nephropathy through restoration of the gut microbial ecosystem and metabolic homeostasis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1232132.
- [62] YUAN T, GAO X, WANG X, et al. Yiqi Wenyang formula ameliorates diabetic kidney disease via inhibiting inflammation and regulating the gut microbiota-bile acid axis in mice by FXR signaling pathway [J]. *Chin Med*, 2025, 20: 183.
- [63] 李鑫, 洪素珍, 李宝华, 等. 升清降浊胶囊通过调节肠道菌群对db/db糖尿病肾病小鼠肾脏的保护作用及其机制探讨 [J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(6): 742-753.
- LI X, HONG S Z, LI B H, et al. Discussion of Shengqing Jiangzhuo capsules on renal protection and mechanism in db/db mice with diabetic nephropathy by regulating intestinal flora [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2022, 33(6): 742-753.
- [64] 罗欣杰, 杨建华, 胡君萍. 肉苁蓉多糖通过影响肠道菌群抑制Toll样受体4/核因子- κ B途径改善小鼠糖尿病肾病 [J]. *食品科学*, 2024, 45(21): 185-193.
- LUO X J, YANG J H, HU J P. *Cistanche deserticola* polysaccharides attenuates diabetic nephropathy in mice by affecting the intestinal flora and inhibiting the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. *Food Sci*, 2024, 45(21): 185-193.
- [65] 郭凤, 郝蕊, 陈鹏德, 等. 基于肠道菌群和肠黏膜屏障探讨玉液汤防治气阴两虚证糖尿病肾病大鼠的作用研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2024, 26(5): 1308-1319.
- GUO F, HAO R, CHEN P D, et al. Exploring the effect of Yuye decoction on the prevention and treatment of diabetic nephropathy based on intestinal flora and intestinal mucosal barrier [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2024, 26(5): 1308-1319.
- [66] 刘曼, 邵翔, 李玉婷, 等. 金合欢素对糖尿病肾病大鼠肾损伤及TLR4/NF- κ B信号通路的影响 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(9): 1943-1948.
- LIU M, SHAO X, LI Y T, et al. Effect of acacetin on renal injury and TLR4/NF- κ B signaling pathway in diabetes

- nephropathy rats [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(9): 1943-1948.
- [67] 檀森,杨冰,唐森,等. 升降浊方下调TLR4/NF- κ B/NLRP3通路减轻糖尿病肾病小鼠肾损伤[J]. *中国中西医结合杂志*, 2025, 45(8): 944-951.
- TAN M, YANG B, TANG M, et al. Shengqing jiangzhuo formula alleviates kidney injury in mice with diabetic kidney disease via down-regulating TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2025, 45(8): 944-951.
- [68] 张轶斐,曹梓静,张泽钰,等. 益肾通络方调控TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路改善糖尿病肾病小鼠细胞焦亡的机制研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2025, 48(1): 21-33.
- ZHANG Y F, CAO Z J, ZHANG Z Y, et al. Mechanism of Yishen tongluo formula regulating the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway to ameliorate pyroptosis in diabetic nephropathy mice [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2025, 48(1): 21-33.
- [69] 鲍陶陶,孟利亚,黄展鹏,等. 基于TLRs/MyD88信号通路探讨丹蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠的作用机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(9): 2076-2080.
- BAO T T, MENG L Y, HUANG Z P, et al. Exploring the mechanism of Danzhi jiangtang capsule on diabetic kidney disease in rats based on TLRs/MyD88 signaling pathway [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(9): 2076-2080.
- [70] ZHONG Z, ZHANG Y, WEI Y, et al. Fucoidan improves early stage diabetic nephropathy via the gut microbiota-mitochondria axis in high-fat diet-induced diabetic mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(17): 9755-9767.
- [71] SUN M Y, YE H J, ZHENG C, et al. Astragalin ameliorates renal injury in diabetic mice by modulating mitochondrial quality control via AMPK-dependent PGC1 α pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(8): 1676-1686.
- [72] 王冬燕,郭兆安,唐静楠,等. 毛蕊花糖苷在糖尿病肾病中的保护作用及机制[J]. *中国医科大学学报*, 2025, 54(9): 769-774, 780.
- WANG D Y, GUO Z A, TANG J N, et al. Protective effect and mechanism of acteoside in diabetic nephropathy [J]. *J China Med Univ*, 2025, 54(9): 769-774, 780.
- [73] 顾惠贤,阿依夏木·麦提托合提,吴思宇,等. 熊果酸改善高糖诱导的足细胞线粒体功能障碍的作用机制[J]. *食品科学*, 2025, 46(19): 37-46.
- GU H X, AYIXIAMU·MAITITUOHETI, WU S Y, et al. Mechanism of action of ursolic acid in ameliorating mitochondrial dysfunction in podocytes induced by high glucose [J]. *Food Sci*, 2025, 46(19): 37-46.
- [74] 陈蝶,安静文,宋林春,等. 基于AMPK/ULK1线粒体自噬通路探讨黄芪甲苷抑制细胞焦亡改善糖尿病肾病机制[J]. *中华中医药学刊*, 2026, doi: 21. 1546. R. 20251112. 1447. 047.
- CHEN D, AN J W, SONG L C, et al. Explore the mechanism of astragaloside IV in inhibiting pyroptosis and improving diabetic nephropathy based on the AMPK/ULK1 mitophagy pathway [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2026, doi: 21. 1546. R. 20251112. 1447. 047.
- [75] QIU S, WANG Z, GUO S, et al. Single cell sequencing and spatial multiomics of diabetic kidney segmentation insights zonation-specific therapeutic metabolic pathways [J]. *Cell Insight*, 2025, 4(3): 100252.
- [76] 高婷,李荣科,万生芳,等. 基于脂噬介导的mTOR/TFEB信号通路探讨当归红芪超滤物干预糖尿病肾病作用机制[J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(6): 66-72.
- GAO T, LI R K, WAN S F, et al. Discussion on the mechanism of intervention of Dangui Hongqi ultrafiltration in diabetic nephropathy based on lipophage mediated mTOR/TFEB signaling pathway [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2024, 31(6): 66-72.
- [77] DAI L, WANG M, WANG B, et al. Yiqi Huoxue recipe ameliorates diabetic nephropathy by mediating VAPB-PTPIP51 complex to activate autophagy and regulate MAM contact [J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1634555.
- [78] SUN S, YANG S, CHENG Y, et al. Jinlida granules alleviate podocyte apoptosis and mitochondrial dysfunction via the AMPK/PGC-1 α pathway in diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Med*, 2024, 55(2): 26.
- [79] 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.
- [80] WU C, TANG H, YU Y, et al. Single-cell spatial transcriptomics reveals potential molecular mechanisms of *Abelmoschus manihot* (L.) medic in treating diabetic kidney disease [J]. *iMeta*, 2025, 4(6): e70099.
- [责任编辑 孙丛丛]