

· 综述 ·

足细胞自噬与糖尿病肾病的关系及中医药调控研究进展

陈正涛^{1,2}, 高泓^{1,2}, 张愿³, 罗巧¹, 徐刚^{1,2}, 谢春光^{1,2*}

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075;

2. 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 成都 610075;

3. 陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)

[摘要] 糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)严重的微血管并发症之一,是世界范围内终末期肾脏病(ESRD)的主要病因。通过降糖、降压、阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)等方法虽可一定程度的降低血糖、血压和尿蛋白,但有时仍难以阻止DN的进展。中医药对DN的疗效肯定,但其作用机制尚未完全阐明。自噬(autophagy)是哺乳动物中一种高度保守的溶酶体降解途径,能够清除蛋白质聚集物和受损不必要的细胞器以维持细胞稳态。足细胞,也称为肾小球上皮细胞,是维持肾小球滤过屏障(GFB)稳态的重要组分,足细胞损伤被认为是DN发生和发展的中心环节。作为一种高度分化的细胞,足细胞在生理状态下保持着较高的自噬水平以维持其细胞稳态。在DN状态下,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和沉默信息调节因子1(SIRT1)等营养信号通路及氧化应激、内质网应激、缺氧应激等细胞内应激反应信号通路等影响足细胞自噬,最终导致了足细胞的损伤及DN的进展。近年来,调控足细胞自噬已成为DN研究的热点之一,在中医药领域也受到了广泛的关注,通过回顾和总结该领域的国内外文献后发现,中医药能够多通路、多靶点影响足细胞自噬,但研究主要集中在mTOR和AMPK两个营养感应信号通路,缺乏更全面而深入的机制研究。此外,目前的研究主要集中在中药单体和中药复方领域,缺少中药组分药和单味药物的研究,研究尚缺乏层次性。中医药对DN状态下足细胞自噬的调控机制仍需深入而系统的研究。

[关键词] 糖尿病肾病; 足细胞; 自噬; 中医药; 综述

[中图分类号] R242;R22;R2-031;R587.1;R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)07-0227-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220791

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220129.1515.014.html>

[网络出版日期] 2022-01-30 11:30

Relationship Between Podocyte Autophagy and Diabetic Nephropathy and Regulation of Traditional Chinese Medicine: A Review

CHEN Zheng-tao^{1,2}, GAO Hong^{1,2}, ZHANG Yuan³, LUO Qiao¹, XU Gang^{1,2}, XIE Chun-guang^{1,2*}

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610075, China;

2. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610075, China;

3. First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN) is one of the serious microvascular complications of diabetes mellitus (DM), and is the main cause of end-stage renal disease (ESRD) worldwide. Although lowering blood glucose and lowering blood pressure and blocking the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) can reduce blood glucose, blood pressure and urinary protein to a certain extent, it is still difficult to prevent the progression

[收稿日期] 2021-12-20

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(819714151539);国家自然科学基金青年基金项目(82004354);成都中医药大学附属医院基金项目(19TD03)

[第一作者] 陈正涛,博士,从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究,E-mail:760839772@qq.com

[通信作者] * 谢春光,博士,主任医师,从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究,E-mail:xiectg@cdutcm.edu.cn

of DN sometimes. The curative effect of traditional Chinese medicine on DN has been confirmed, but its mechanism is has not been fully clarified. Autophagy is a highly conserved lysosomal degradation pathway in mammals that removes protein aggregates and damaged organelles to maintain cell homeostasis. Podocyte, also known as glomerular epithelial cells, is an important component in maintaining the homeostasis of glomerular filtration barrier, and podocyte injury is considered to be a central link in the occurrence and development of DN. As a highly differentiated cell, podocyte maintains a high level of autophagy to maintain its homeostasis under physiological conditions. In DN state, mammalian target of rapamycin (mTOR), AMP-activated protein kinase (AMPK), silent information regulator 1 (SIRT1) and other nutritional signaling pathways as well as intracellular stress response signaling pathways such as oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and hypoxia stress, etc., affect podocyte autophagy of podocytes, and ultimately leading to podocyte injury and the progression of DN. In recent years, regulation of podocyte autophagy has become one of the hot spots in DN research, and has also received extensive attention in the field of Chinese medicine. A review and summary of the domestic and international literature in this field reveals that Chinese medicine can affect podocyte autophagy in multiple pathways and targets. Nevertheless, those studies but mainly focuses on two nutrient-sensing signaling pathways, mTOR and AMPK, and there lacks more comprehensive and in-depth mechanism studies. In addition, the current research mainly concentrates focuses on the field of Chinese medicine monomers and Chinese medicine compounds, and rarely studies multi-component Chinese medicine lacking research on Chinese medicine component drugs and single drugs, and the research still lacks there is a lack of hierarchy. The regulatory mechanism of Chinese medicine on podocyte autophagy of podocytes in DN state in Chinese medicine still needs to be further studied in depth and systematically.

[Keywords] diabetic nephropathy; podocyte; autophagy; traditional Chinese medicine; review

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)严重的微血管并发症之一,也是当今世界范围内终末期肾病(ESRD)的主要病因,全球30%~50%的ESRD是由DN引起^[1]。肾小球滤过屏障(GFB)结构和功能损害导致的蛋白尿进行性增多和(或)肾功能渐进性损害,甚至出现肾功能衰竭是DN发生发展的典型临床过程^[2-3],这严重影响了DM患者的生活质量,也给患者家庭及社会带来了沉重的负担。目前西医治疗DN的策略主要为在降糖、调脂的基础上配合肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻断剂等药物治疗^[4]。这些疗法虽然在控制血糖、血压、降低尿蛋白等方面效果显著,但在延缓或控制DN的病程进展上常差强人意^[5]。中医药治疗DN不良反应较小^[6],在阻断DN进展及延缓肾功能损害等方面拥有独特的疗效^[7],但其确切机制仍不明晰。自噬是一种进化上保守的细胞内分解代谢过程,能够通过溶酶体降解未折叠/错误折叠的蛋白质和受损/不必要的细胞器,以维持饥饿或应激状态下的细胞内稳态。足细胞也称为肾小球上皮细胞,是维持GFB稳态的关键组分^[8],足细胞损伤被认为是DN发展的临床预测因素^[9]。作为终末分化的细胞,足细胞一般不复制,其稳态的维持与其自噬的活性密切相

关^[2]。大量研究表明,足细胞的自噬活性受损导致的足细胞损伤与DN的发生发展紧密相关。激活足细胞自噬有望成为DN治疗的关键靶点。随着中医药现代研究的深入,近年越来越多的研究证实中医药能够通过调控足细胞自噬治疗DN,但目前尚未有该领域较为全面且系统的综述研究。鉴于此,本文就其目前该领域的研究进行系统的回顾及总结,以期为该领域的研究人员提供一定的研究思路 and 方向。

1 自噬概述

“自噬”的概念由比利时科学家 Christian de Duve 于 1963 年首次提出,指的是在外界环境刺激及代谢压力等因素的影响下,细胞通过溶酶体对其内部细胞器、蛋白质和侵入体内的病原体等进行降解以维持细胞稳态和细胞完整性的生物学过程^[10]。生理条件下几乎所有细胞都存在着被严格调控的基础水平自噬,以清除和降解未折叠/折叠错误的蛋白质和衰老/受损的细胞器,从而维持细胞生存及内环境的稳定。但病理情况下,自噬的调控失衡,其中自噬不足会导致细胞内异常蛋白堆积或细胞器功能异常,而自噬过度则会导致细胞过度的自我消化,最终均会诱导程序性细胞死亡(包括细胞凋亡

和自噬性死亡)的发生^[11]。自噬是一连串的事件,其过程包括①来源于内质网和高尔基体的隔离膜在胞浆中待降解的蛋白或细胞器周围形成并延伸;②隔离膜包绕上述组分形成封闭的自噬体(autophagy);③自噬体和溶酶体融合成为自噬溶酶体(autolysosome);④在自噬溶酶体中被包裹的组分最终被溶酶体酸性水解酶消化,降解的产物在胞浆中再循环或排出胞外。根据降解底物有无专一性,自噬可分为选择性或非选择性自噬,其中非选择性自噬常发生在营养匮乏的环境下,而选择性自噬常是在应激状态下细胞对特定的细胞器和有毒性的蛋白的选择性降解,其又可分为线粒体自噬、脂噬、内质网自噬等^[12]。根据底物运送至溶酶体的不同途径,自噬分为巨自噬、分子伴侣自噬及微自噬3种。其中巨自噬是目前研究最广泛的自噬过程^[13],其在疾病中的作用研究较为透彻,因此本文将对其重点论述。自噬的每一环节均涉及自噬相关蛋白的调控,现已发现5类自噬相关基因(Atg)家族蛋白对自噬发挥着严密的调控,分别是Unc-51样激酶1(ULK1)/Atg13/200 kDa的黏着斑激酶家族相互作用蛋白(FIP200)复合体、囊泡转运蛋白(Vps34)/Ⅲ类磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin-1)复合体、Atg5/Atg12偶联系统、Atg8/微管相关蛋白轻链3(LC3)偶联系统和Atg4/Atg7^[14]。其中ULK1/Atg13/FIP200复合体的磷酸化是触发自噬的必要条件,Vps34/PI3K/Beclin-1复合体参与了隔离膜的成核,Atg5/Atg12偶联系统、Atg8/LC3偶联系统和Atg4/Atg7协同调控着隔离膜的延伸和闭合及自噬体的形成。此外,自噬还受到多种营养因子、生长因子和能量信号的共同调节。

2 足细胞自噬与DN的关系

足细胞是来源于中胚层间叶细胞的肾小球脏层上皮细胞,是一种具有高度特异性的终末分化细胞^[15],其与肾小球基底膜(GBM)及有孔的血管内皮细胞共同组成了GFB。足细胞覆盖在GBM外侧,有着复杂的结构,主要由4个亚细胞室组成,包括细胞体、初级突起、裂孔隔膜和足突^[16]。其不仅是GFB的最后关卡,同时也在毛细血管支撑功能的维持、GBM的修复和细胞生物功能及免疫应答的调节中扮演着重要的角色。当各种因素造成足细胞损伤时,肾小球的正常滤过功能也会随之受损,导致蛋白尿的产生。故而足细胞损伤被认为与多种原发性和继发性肾小球疾病的发病机制密切相关。

研究表明,足细胞形态和(或)功能的改变与DN的发生紧密相关,在DN的发病过程中,代谢紊乱、血流动力学异常、炎症、氧化应激等因素均可引起足细胞肥大、上皮间充质转化(EMT)、足细胞脱落或凋亡等足细胞结构的改变,以及足细胞自噬异常等足细胞功能异常,引起GFB的稳态破坏,导致蛋白尿的产生,继而引发肾小管间质的炎症级联反应、肾小管上皮细胞萎缩,最终引起肾衰竭^[15,17]。作为再生能力匮乏的终末分化细胞,足细胞无法再次进入细胞循环进行分裂,损伤后将不能通过新的细胞增殖来修复及替代,从而引起不可逆的肾小球损伤。因此自噬-溶酶体系统对维持足细胞内环境稳定至关重要,生理状态下,足细胞具有很高的基础自噬水平,以此维持细胞稳态^[18]。在DN早期,自噬是有益的,其试图消除蛋白质聚集物和受损的细胞器,以保护足细胞。然而随着病理过程的进展,营养感知、细胞应激等途径及一些未知的的信号通路将压倒性地损伤足细胞自噬,引起不可逆的足细胞损伤,导致GFB的稳态破坏,最终诱发难治性蛋白尿和ESRD。

3 DN状态下足细胞自噬的调控机制

研究表明,营养感应信号通路及细胞内应激反应信号通路所介导的足细胞自噬异常与DN发生发展紧密相关^[19]。其中营养感应信号途径主要包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及沉默信息调节因子1(SIRT1)。三者之间相互作用,共同响应营养条件的变化,调控自噬。此外DN状态下足自噬还受几种细胞内应激信号的调控,主要包括氧化应激、内质网应激(ERS)、低氧应激3种。

3.1 mTOR信号通路

mTOR是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是响应环境条件的细胞生长、增殖、代谢和自噬的中心调节剂^[20]。同时也被认为是DN中最重要的自噬负向调节因子之一。目前已发现两种mTOR复合物,mTOR复合物1(mTORC1)和mTORC2。目前对mTORC1的研究较为完备,研究发现,mTORC1通路在链脲佐菌素(STZ)处理的大鼠肾小球中显著上调,并与各种DN相关的肾脏病理改变相关^[21]。在体外长时间的高糖培养的情况下,足细胞的自噬被抑制,并出现足细胞的损伤,而雷帕霉素可逆转这一现象^[18]。此外XIAO等^[22]的研究发现,运用雷帕霉素干预STZ诱导的DM小鼠后,其足细胞中LC3表达明显增加,自噬活性明显上调,同时肾脏损伤显著减轻。

3.2 AMPK 信号通路 AMPK 是一种由 3 种蛋白 (α 、 β 和 γ) 组成的酶^[20], 其在能量代谢中发挥着重要的作用, 被认为是响应营养/能量消耗的自噬正向调控因子。AMPK 的激活是由几个上游激酶介导的, 其中肝激酶 B1 (LKB1) 是在能量匮乏下磷酸化 AMPK 的主要激酶^[21], 随着 AMPK 磷酸化增加, 其下游结节性硬化症 2 (TSC2) 也被进一步磷酸化, 从而增加结节性硬化症 1/2 (TSC1/2) 活性, 并抑制脑 Ras 同源蛋白 (Rheb), 最终抑制 mTORC1 活性从而诱导自噬的发生^[18]。此外, AMPK 还能磷酸化构架蛋白 Raptor, 并通过变构抑制导致 mTORC1 活性下降, 激活自噬^[22]。除了抑制 mTORC1, AMPK 还通过直接磷酸化 ULK1 来促进自噬的启动。二甲双胍是一种著名的 AMPK 激动剂和降糖药, 其被证明可激活 AMPK 通路以恢复足细胞的自噬活性, 保护足细胞免受 DM 损伤^[23]。

3.3 SIRT1 信号通路 SIRT1 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 依赖的 III 类组蛋白去乙酰化酶 (HDACs), 在帮助细胞应对氧化还原和代谢应激中发挥重要作用, 也是响应能量消耗的自噬的正向调节因子。当其被激活时可以直接使一些 Atg 蛋白去乙酰化 (如 Atg5、Atg7、Atg8), 进而导致自噬激活^[24]。同时, SIRT1 能够使叉头盒 O3a (FoxO3a) 去乙酰化, 使 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)/腺病毒 E1B 19-kD 相互作用蛋白 3 (BNIP3) 基因转录上调, 最终引起 Beclin-1 依赖的自噬启动^[25]。此外 SIRT1 可能通过与 TSC2 复合物的相互作用负调控 mTORC1 信号, 也有研究指出 SIRT1 失活可能通过抑制 mTORC1 和激活 AMPK 来削弱自噬。ZHANG 等^[26]研究发现长链非编码 RNA (LncRNA) SOX2OT 通过吸附 miR-9 促进 SIRT1 表达, 从而诱导足细胞自噬, 进而减轻高糖引起的足细胞损伤, 而自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤 (3-MA) 和 SIRT1 敲低能显著抑制这一效应。

3.4 氧化应激 氧化应激是活性氧 (ROS) 生成和抗氧化防御之间不平衡的结果, 其与 DN 的发生发展密切相关。在 DM 状态下, 高糖介导的细胞内代谢异常 (包括葡萄糖的自氧化、晚期糖基化、蛋白激酶 C 活化和多元醇途径流量的增加) 及高水平的非酯化脂肪酸诱发了大量的 ROS 产生^[27]。而细胞中产生的抗氧化酶 (过氧化氢酶、超氧化物歧化酶及谷胱甘肽等) 无法应对如此大量的 ROS, 最终引发的细胞的氧化损伤^[28]。ROS 是激活自噬的常见因子之一。ROS 增多能够更多的激活蛋白激酶 R 样

内质网激酶 (PERK), 然后通过靶蛋白真核细胞起始因子 2 α (eIF2 α) 磷酸化将 Atg4 蛋白酶氧化, 进而促进蛋白水解成熟 LC3 的水平, 并阻止 mTOR 激活^[29], 从而促进自噬的发生。研究表明, 急性高糖刺激能够诱发足细胞自噬, 同时促进足细胞产生 ROS, 而抗氧化剂 *N*-乙酰半胱氨酸可以显著降低高糖诱导的足自噬活性^[30]。这表明在早期 DN 状态下足细胞对 ROS 的反应是激活自噬。氧化应激诱导的线粒体功能障碍和细胞内 ROS 的积累可能参与 DN 的发生发展, 自噬可清除受损的线粒体, 降低 ROS, 从而在 DN 的进程中发挥关键作用。

3.5 ERS ERS 指在某些情况下, 出现错误蛋白或未折叠蛋白堆积的病理生理状态, 又称为未折叠蛋白反应 (UPR)。其主要由 3 个内质网跨膜感受蛋白介导, 分别是激活转录因子 6 (ATF6)、肌醇必需蛋白 1 α (IRE1 α) 和 PERK^[31]。在生理状态下, 上述 3 个蛋白与内质网上的分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78, 也称为 BIP) 结合形成稳定的复合体, 保持“静默状态”。当出现应激时, PERK 分离并被磷酸化形成磷酸化 (p)-PERK, 进而导致下游 eIF2 α 的磷酸化, 最终减少 mRNA 的翻译及降低内质网翻译合成蛋白的能力, 从而减轻内质网负担^[32]。其中磷酸化的 eIF2 α 选择性增加编码转录激活因子 4 (ATF4) mRNA 的翻译和增强 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 和自噬相关基因的表达, 例如 Atg7、Atg10 和 Atg5^[33]。GUAN 等^[34]研究证实 eIF2 α /ATF4 信号可活化自噬核心靶点 mTORC1。CAO 等^[35]的研究表明当给予 db/db 小鼠 ERS 抑制剂牛磺熊脱氧胆酸治疗后, 持续的高糖导致的足细胞自噬缺陷被明显纠正。FANG 等^[18]的研究进一步表明在高糖诱导的 DN 小鼠肾脏中自噬相关蛋白 LC3 II、Beclin-1 表达降低, 在牛磺熊去氧胆酸治疗后, 可减少 PERK 表达, 增加自噬相关蛋白 LC3 II 产生以恢复损伤的自噬, 进而减轻小鼠肾脏损伤。

3.6 缺氧应激 缺氧是 DN 发生发展的关键因素之一, 一般认为与 DN 状态下肾血管收缩、红细胞的高糖损伤、肾脏纤维化及肾毛细血管稀疏导致的慢性缺氧等因素有关^[36-37], 缺氧诱导因子 (HIF) 家族在器官组织缺氧的调节中发挥重要作用, 其家族成员主要有 HIF-1、HIF-2、HIF-3 三种转录因子, 其中 HIF-1 是细胞适应氧浓度变化的主要调控因子^[38], 包括 HIF-1 α 和 HIF-1 β 。研究表明, HIF-1 α 在缺氧条件下显著增加^[39], 伴随着 HIF-1 α 的增加, Beclin-1 的抑制被解除, 随即与多种蛋白质相互作用形成 III 类磷脂

酰肌醇-3-羟激酶复合物,诱导自噬发生^[40]。血管内皮生长因子(VEGF)是HIF-1 α 最有代表性的下游调控因子,主要在足细胞中合成,具有促进血管生成的作用,研究发现在STZ诱导的DM小鼠足细胞中可见足突消失及VEGF上调。用自噬诱导剂雷帕霉素治疗后,VEGF表达显著下调,足细胞损伤得到改善;当使用自噬抑制剂3-MA处理后,足细胞的VEGF表达显著上调,该研究表明,足细胞自噬与HIF-1 α /VEGF存在一定关联^[41]。

除此之外Atg5/Atg12偶联系统^[42]、缝隙连接蛋白43^[43]非编码RNA^[26,44-45],Janus激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)通路^[46]等也参与了DN状态下足细胞自噬的调控。目前对于大量蛋白尿的晚期DN仍束手无策,研发新的药物来终止蛋白尿的分期进展,改善难治性DN患者的肾脏结局仍是当务之急。足细胞自噬不足可能参与了DN的“不归点”,激活自噬可能是DM患者大量蛋白尿及肾功能快速下降的治疗靶点^[3],近年来调控足细胞自噬已经成为DN治疗的热点,在中医药领域同样受到了广泛的关注。

4 中医药干预足细胞自噬治疗DN

4.1 中药单体及中药提取物

4.1.1 黄酮类化合物 黄芩素是从中药黄芩中提取的一种黄酮类化合物,具有抗炎、抗凋亡、抗氧化等药理作用。此外,研究也证实了具有强大的肾脏保护作用^[47]。LIU等^[48]研究发现黄芩素能够能使高糖诱导下的小鼠足细胞及STZ诱导的1型DM小鼠肾脏组织中Atg7、LC3 II、Bcl-2和Beclin-1蛋白表达升高,p62、裂解的胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达降低,这表明黄芩素能够激活高糖诱导的小鼠足细胞和STZ诱导的1型DM小鼠肾足细胞的自噬并抑制凋亡,进而保护肾脏。进一步的研究表明黄芩素的这一作用是通过调节Bcl-2实现的。葛根素是从中药葛根中提取的一种异黄酮类衍生物,具有降压、降糖、抗肿瘤、提高免疫、调控骨代谢等作用^[49]。LI等^[50]研究发现葛根素能够改善STZ诱导的DN小鼠的尿白蛋白和肌酐比值,减轻肾脏损伤,进一步的体外实验表明其机制可能是通过促进SIRT1表达,使LKB1去乙酰化,进而激活AMPK/mTOR通路诱导足细胞自噬并抑制凋亡。金雀异黄酮又名金雀异黄酮、染料木素,是来源于豆科植物和齿状植物的一种天然异黄酮类化合物,是中药山豆根中的主要成分,具有抗肿瘤、抗氧化、抑制血管生成等作用。王媛媛^[51]运

用金雀异黄酮干预高糖环境培养的足细胞,并观察其自噬关键蛋白LC3 II及p-mTOR的表达情况,结果发现金雀异黄酮能够显著增加LC3 II并抑制p-mTOR的表达,这表明金雀异黄酮能够通过促进自噬保护高糖环境培养的足细胞。芒果苷是中药知母的主要成分之一,具有抗炎、改善胰岛素抵抗、抗肿瘤等作用。研究发现芒果苷能够减缓大鼠DN的病程发展,其机制可能是通过激活AMPK/mTOR/ULK1通路诱导足细胞的自噬^[52]。高车前素是中药车前草中提取的一种黄酮类物质,具有抗氧化、抗炎、抗骨质疏松等作用。WU等^[53]研究发现高车前素能够通过调控莫罗尼鼠白血病病毒前病毒整合基因1(Pim1)/细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制因子(p21)/mTOR信号轴激活自噬抑制凋亡以应对高糖诱导的足细胞损伤。

4.1.2 酚类化合物 白藜芦醇是存在于中药虎仗及食物葡萄中的一种酚类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等作用。XU等^[54]研究发现,白藜芦醇能够显著升高高糖诱导的足细胞中LC3 II/LC3 I,降低裂解后的Caspase-3的表达,发挥促进自噬,抑制凋亡的作用,经深入地研究发现,该现象的背后的机制与白藜芦醇能上调miR-18a-5p水平,并且作用于共济失调毛细血管扩张突变(ATM)有关。另外一项研究发现^[55],白藜芦醇能够下调db/db小鼠和高糖诱导的足细胞中microRNA-383-5p表达,升高足细胞中LC3 II/LC3 I,降低裂解后的Caspase3、Bax和p62表达,促进自噬,抑制凋亡保护肾脏。姜黄素是中药姜黄中的有效成分,其具有肿瘤、抗炎、抗氧化应激等作用。ZHANG等^[56]通过体内外研究证实姜黄素能够通过调控Beclin-1/紫外线抵抗相关基因(UVRAG)/Bcl-2途径促进DM大鼠的足细胞自噬,抑制凋亡,发挥肾脏保护作用。足细胞的EMT在DN的发生发展中扮演者重要的角色,TU等^[57]的研究证实,姜黄素能够激活PI3K/蛋白激酶B(Akt)/mTOR通路诱导足细胞自噬和减轻足细胞EMT来进而延缓DN发展。

4.1.3 萜类化合物 雷公藤甲素又称为雷公藤内酯,是从中药雷公藤中提取出的一类环氧二萜内酯化合物,具有广泛的生物活性,如抗增殖、抗肿瘤、抑制免疫等,现被广泛运用于自身免疫性及炎症性疾病和多种肾小球疾病,唐小铁等^[58]研究发现雷公藤甲素能够促进DN小鼠足细胞自噬并抑制其凋亡进而保护肾脏。雷公藤红素又名南蛇藤素,是从中药雷公藤根部提取的一类五环三萜类化合物。其

具有良好的抗炎、抗肥胖、抗肿瘤、抗氧化等药理活性。研究发现^[59],雷公藤红素能通过增强了血红素加氧酶-1(HO-1)的表达,激活自噬,减轻高糖环境下足细胞的凋亡、炎症反应和胰岛素抵抗。梓醇是从中药地黄的根部提取的环烯醚萜苷类物质,具有抗氧化、抗凋亡、抗炎等生物活性。CHEN等^[60]通过体内外研究发现梓醇能够明显减轻DN小鼠肾/体质量比及尿白蛋白排泄量,并减轻肾脏的病理损伤,其背后的机制与梓醇对足细胞骨架的稳定和对受损足细胞自噬恢复有关。黄芪甲苷是从中药黄芪中提取而来的一种皂苷类化合物,具有抗炎、抗肿瘤等广泛的药理作用。WANG等^[61]研究发现黄芪甲苷能减轻KKAy小鼠肾脏病理改变及功能损害,同时改善肾脏纤维化。其背后的机制可能是黄芪甲苷能够激活SIRT1/核转录因子- κ B(NF- κ B)通路促进足细胞自噬并抑制其EMT的发生。此外GUO等^[62]的研究证实黄芪甲苷能够通过通过AMPK α 激活促进自噬的减少足细胞凋亡,保护肾脏。黄芪皂苷II是黄芪种提取的另一种皂苷类化合物,研究发现,黄芪皂苷II能够激活核因子E₂相关因子2/人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因诱导的假定激酶1(Nrf2/PINK1)通路,从而促进足细胞线粒体自噬,改善线粒体功能以减轻足细胞凋亡等损伤,达到保护DM大鼠肾脏的作用^[63]。三七皂苷R₁是中药三七中的主要活性成分之一,其药理作用广泛,对多器官、组织均又良好的调节作用。HUANG等^[64]的研究表明其能够通过增加自噬、抑制凋亡和促进细胞骨架恢复来保护足细胞免受高糖诱导的损伤。

4.1.4 其他类化合物 大黄素是从中药大黄根茎中提取的一种蒽醌类化合物,研究表明大黄素能够减少DN大鼠蛋白尿,减轻肾纤维化,其机制是通过AMPK/mTOR信号通路抑制足细胞凋亡和增强足细胞自噬^[65]。知母皂苷元属于类固醇类化合物,是中药百合的主要活性成分之一,研究发现^[66]知母皂苷能够抑制糖原合成酶激酶3 β (GSK3 β)信号通路的激活,从而增加足细胞自噬,减少足细胞损伤,从而延缓蛋白尿的形成和DN的进展。小檗碱是中药黄连中分离得到的一种重要的原小檗碱异喹啉生物碱,具有抗菌、抗肿瘤、降糖、免疫调节等作用。JIN等^[67]研究发现小檗碱能够激活AMPK/mTOR信号通路促进足细胞自噬,对抗高糖对足细胞的损伤。此外有研究发现小檗碱能够通过mTOR/p70核糖体蛋白S6激酶(p70S6K)/重组人翻译起始因子

4E结合蛋白1(4EBP1)信号通路激活足细胞自噬,减少凋亡^[68]。

4.1.5 中药提取物 绞股蓝总皂苷从中药绞股蓝中提取出的80余种皂苷的总称,现代药理研究表其又降低血脂、血糖,保护心血管、抗肿瘤等药理作用。傅丹青等^[69]研究发现绞股蓝总皂苷能够恢复高糖环境下的条件永生型小鼠足细胞系(MPC5细胞)的自噬水平而发挥足细胞的保护作用,其可能与绞股蓝总皂苷对mTOR/p70S6K/4EBP1通路的抑制作用有关。雷公藤多苷是中药雷公藤的主要提取成分,药理研究发现其具有有抗炎、抗肿瘤、抑制免疫等作用,当下大量研究证实其对DN具有很好的治疗作用,ZHAN等^[70]研究发现雷公藤多苷能够通过激活自噬和下调 β -抑制素-1以减轻高糖血清诱导的足细胞损伤。

中药单体及提取物的研究能够很好的揭示中医药调控足细胞自噬的物质基础。从上述可见中药单体中黄酮类、酚类和萜类化合物是目前研究较多的类型,并且这些单体主要来源于的中药大致可分为清热解毒类(如山豆根、黄连、黄芩、虎仗、知母、车前草、雷公藤、大黄、绞股蓝),活血化瘀类(姜黄、三七),益气养阴类(黄芪、地黄)。见表1。

4.2 中成药及中药复方

4.2.1 中成药 益肾颗粒由黄芪、太子参、生地黄、山萸肉、茯苓、泽泻、当归等药物组成,该方具有益气养阴活血化瘀之功,童楠^[71]的研究发现益肾颗粒能够对DN大鼠肾脏发挥保护作用,其机制可能是通过调控PI3K/Akt/mTOR及LKB1/AMPK/SIRT1信号通路恢复足细胞自噬,避免其在高糖/DM状态下的损伤。杜华等^[72]研究发现益肾颗粒能够显著上调自噬相关蛋白Atg5、LC3B的表达而下调凋亡蛋白Caspase-3的表达,进一步研究发现该机制可能是与下调转移相关肺腺癌转录本1(MALAT1)进而激活mTOR介导的自噬相关。益肾胶囊由黄芪、当归、芡实、泽泻、红景天等组成,已在临床运用多年,可显著降低DN患者尿蛋白水平,延缓DN进程^[73]。LIU等^[74]运用益肾胶囊干预DN大鼠和MPC5细胞,结果发现益肾胶囊能够显著改善DN大鼠的肾脏病理损伤,降低尿蛋白水平和尿量,通过体内外研究发现,该作用与益肾胶囊调控SIRT1/NF- κ B通路促进足细胞自噬有关。丹蛭降糖胶囊组成为太子参、生地黄、牡丹皮、菟丝子、泽泻、水蛭,具有补气滋阴,活血通络的功用,尹昉东等^[75]通过高糖高脂饮食诱导配合醋酸脱氧皮质酮-盐制剂注射诱导GK

表1 中药单体及提取物对DM/高糖条件下足细胞自噬的调节作用

Table 1 Regulation of autophagy in podocytes under condition of diabetes mellitus/high glucose by Chinese medicine monomer and extract

类别	来源	药物	干预对象	造模方式	相关靶点	作用机制
黄酮	山豆根	金雀异黄素	小鼠足细胞	高糖诱导	LC3 II、p-mTOR	-
	黄芩	黄芩素	C57BL/6J小鼠/MPC5细胞	STZ注射/高糖诱导	Atg7、LC3 II、Beclin-1、p62、cleaved Caspase-3、Bax、Bcl-2	通过调节 Bcl-2 介导的自噬和凋亡之间的相互干扰,增加足细胞自噬,减少凋亡
	葛根	葛根素	C57BL/6小鼠/小鼠足细胞	STZ注射/高糖诱导	LC3B、p62、HO-1、Sirt1、AMPK、p-AMPK	通过调控 HO-1、SIRT1 和 AMPK 等途径促进足细胞自噬并抑制足细胞凋亡
	车前草	高车前素	MPC5细胞	高糖诱导	裂隙素(nephrin)、足细胞素(podocin)、SQSTM1、ULK1、p-ULK1、LC3、Beclin-1、mTOR、p-mTOR、p21、Pim1、细胞色素C(Cyt C)、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)	通过调节 Pim1/p21/mTOR 信号轴,激活足细胞自噬抑制足细胞凋亡
	知母	芒果苷	SD大鼠/MPC5细胞	STZ注射/高糖诱导	LC3 II / I、p62、AMPK、p-AMPK、mTOR、p-mTOR、p-ULK1	调控 AMPK/mTOR/ULK1 通路增强足细胞自噬作用,保护足细胞
酚类	虎杖	白藜芦醇	db/db小鼠/人足细胞	自发性/高糖诱导	cleaved Caspase 3、Bax、LC3 II / I、p62、Atg5、miRNA-383-5p	抑制 miRNA-383-5p 促进足细胞自噬,抑制凋亡
			db/db小鼠/小鼠足细胞	自发性/高糖诱导	LC3 II / I、cleaved Caspase 3、miR-18a-5p	上调 miR-18a-5p,作用于 ATM,促进足细胞自噬,抑制凋亡
	姜黄	姜黄素	SD大鼠/MPC5细胞	STZ注射+高糖高脂诱导/DN大鼠血清诱导	上皮钙黏素(E-cadherin)、波形蛋白(vimentin)、Twist 家族碱性螺旋-环-螺旋转录因子1(TWIST1)、LC3 II / I、p62、p-mTOR、p-Akt、PI3K	通过 PI3k/Akt/mTOR 途径,诱导足细胞自噬和减轻足细胞 EMT
			BALB/c小鼠/MPC5细胞	STZ注射/高糖诱导	LC3、p62、Beclin-1、UVRAG、Atg5、Bax、Caspase-3、Bcl-2	通过调控 Beclin-1/UVRAG/Bcl-2 抑制足细胞凋亡,上调足细胞自噬
萜类	雷公藤	雷公藤红素	小鼠足细胞	高糖诱导	LC3 II / I、p62、Beclin-1、HO-1	恢复 HO-1 介导的自噬途径拮抗高糖诱导的足细胞损伤、炎症和胰岛素抵抗
	雷公藤甲素		小鼠	STZ注射	podocin、LC3、Caspase-3、Bax	-
	梓醇		C57BL/6J小鼠/小鼠足细胞	STZ注射/高糖诱导	LC3 II / I、p62、转录因子EB(TFEB)、p-p70s6k、p70s6k	抑制 mTOR 活性,促进 TFEB 核易位,促进足细胞自噬
	黄芪	黄芪甲苷	KKAY小鼠/小鼠足细胞	自发性/高糖诱导	LC3 II、Beclin-1、TGF-β、E-cadherin、神经钙黏素(N-cadherin)、α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、STR1、p65	通过调节 SIRT1/NF-κB 通路和激活自噬对足细胞 EMT 发挥作用,保护肾功能,减少肾脏纤维化产生
			C57BL/6J小鼠/小鼠足细胞	STZ注射/高糖诱导	LC3 II / I、Beclin、p62、Atg12、p-mTOR、mTOR、p-AMPKα、AMPKα	通过 AMPKα 激活促进自噬的减少足细胞凋亡
	黄芪皂苷 II		SD大鼠	STZ注射	Caspase-3、LC3、P62、PINK1、Parkin、Nrf2、Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)、线粒体分裂蛋白1(Fis1)、线粒体融合蛋白2(Mfn2)、线粒体外膜异位酶20(TOMM20)	激活 Nrf2/PINK1 通路,促进足细胞线粒体自噬,改善线粒体功能,增强细胞抗氧化应激能力
	三七	三七皂苷 R ₁	条件永生化人足细胞	高糖诱导	podocin、nephrin、CD2 相关蛋白(CD2AP)、足细胞标记蛋白(PCX)、结蛋白(desmin)、LC3 II / I、p62、Beclin-1、PI3K、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR、p-p70S6K、p70S6K、4EBP1、p-4EBP1、cleaved Caspase-3/9、pro Caspase-3/9、Bcl-2、Bid、Bcl-2、Bcl-xL、cleaved PARP	通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路,激活足细胞自噬、抑制足细胞凋亡
类固醇	知母	知母皂苷元	SD大鼠/小鼠足细胞	STZ注射/高糖诱导	ATG5、Beclin-1、LC3 II / I、GSK3β、pTyr216-GSK3β、pSer9-GSK3β	通过靶向 GSK3β 信号通路,恢复足细胞自噬
蒽醌	大黄	大黄素	SD大鼠	单侧肾切除联合 STZ 注射	LC3 II / I、Beclin-1、p-AMPK、AMPK、p62、p-mTOR、mTOR、Bax、cleaved Caspase-3、Caspase-3	通过 AMPK/mTOR 信号通路抑制细胞凋亡,促进足细胞自噬
生物碱	黄连	小檗碱	MPC5细胞	高糖诱导	p-AMPK/AMPK、p-mTOR/mTOR、Beclin-1、p-ULK1、ULK1、LC3 II / I	通过促进 AMPK 的激活,增强足细胞自噬
			小鼠足细胞	高糖诱导	LC3 II / I、p62、Caspase-3、mTOR、p-mTOR、p-p70S6K、p70S6K、4EBP1、p-4EBP1	通过抑制 mTOR/p70S6K/4EBP1 通路促进足细胞自噬抑制凋亡

续表 1

类别	来源	药物	干预对象	造模方式	相关靶点	作用机制
其他	雷公藤	雷公藤多苷	小鼠足细胞	db/db小鼠	LC3 II / I ,p62 高糖血清诱导	-
	绞股蓝	绞股蓝总皂苷	MPC5细胞	高糖诱导	LC3 II / I 、Beclin-1、SQSTM1/p62、4EBP1、 p70S6K	抑制mTOR/4EBP1/p70S6K信号通路, 促进足细胞自噬

大鼠出现DN模型,干预10周后发现丹蛭降糖胶囊能够显著减轻DN大鼠肾脏病理改变,降低肾小球组织中p-mTOR、p-S6K1的表达,升高Beclin-1、LC3 II/LC3 I的表达。表明丹蛭降糖胶囊可能通过抑制mTOR/糖体蛋白S6激酶1(S6K1)通路促进足细胞的自噬,从而减轻足细胞损伤,延缓DN进展。

4.2.2 中药复方 当归补血汤出自金元时期李东垣《内外伤辨惑论》,具有益气养血化瘀的功效,叶太生等^[76]研究发现当归补血汤能够通过抑制miR-21的表达,激活Akt/mTOR信号通路而保持DM大鼠足细胞自噬活性,延缓肾功能损伤。金匱

肾气汤出自《金匱要略》,又名八味肾气丸,具有补肾助阳的功效,刘春燕等^[77]以db/db小鼠为研究对象,研究金匱肾气汤对DM肾脏的保护作用,结果发现金匱肾气汤能够激活Akt/mTOR通路,促进足细胞自噬,避免足细胞损伤,延缓DN进展。通络地龟汤由水蛭、龟甲、地黄、黄芪、当归、泽泻、大黄、甘草等组成,具有滋阴活血的功效,研究表明通络地龟汤能够通过促进DN大鼠肾脏组织中mTOR的磷酸化激活足细胞自噬,保护足细胞,进而延缓DN进展^[78]。可见,调控足细胞自噬的中药复方及中成药根据功效主要包括益气养阴、活血化瘀、利水渗湿及温肾化气。见表2。

表2 中成药/中药复方对DM/高糖条件下足细胞自噬的调节作用

Table 2 Regulation of autophagy in podocytes under diabetes mellitus/high glucose condition by Chinese patent medicine/Chinese herbal compound

药物	组成及功效	干预对象	造模方式	相关靶点	作用机制
丹蛭降糖胶囊	太子参、生地黄、牡丹皮、菟丝子、泽泻、水蛭、补气滋阴、活血通络	GK大鼠	高糖高脂诱导+注射醋酸脱氧皮质酮-盐制剂	p-mTOR、p-S6K1、Beclin-1、LC3	抑制mTOR/S6K1信号通路,促进足细胞的自噬
益肾颗粒	黄芪、山萸肉、生地黄、当归、太子参、丹参、地龙等;益气养阴,活血化瘀,利湿泄浊	Wistar大鼠 SD大鼠	STZ注射+高糖高脂诱导 STZ注射+高糖高脂诱导	LC3 II / I、p-mTOR、Beclin-1、p62、p-AMPK、p-Akt、PI3K、LKB1、p-SIRT1 LC3、Atg5、p-mTOR、MALAT1	通过PI3K/Akt/mTOR和LKB1/AMPK/Sirt1途径,诱导足细胞自噬 下调MALAT1,激活mTOR介导的自噬,促进足细胞自噬
益肾胶囊	黄芪、当归、芡实、泽泻、红景天等;补益肾气、利尿消肿	SD大鼠/ MPC5细胞	STZ注射+左肾切除/高糖+DN大鼠血清诱导	SIRT1、NF-κB p65、LC3 II、Beclin-1	通过SIRT1/NF-κB通路促进足细胞自噬
通络地龟汤	水蛭、龟甲、地黄、黄芪、当归、泽泻、大黄、甘草等;滋阴活血	SD大鼠	STZ注射	p62、beclin-1、LC3 /p-mTOR/mTOR	通过抑制mTOR磷酸化,促进足细胞自噬
金匱肾气汤	地黄、山药、山茱萸、茯苓、牡丹皮、泽泻、桂枝、附子;温补肾阳,化气行水	db/db小鼠	自发性	LC3 II / I、p62、p-mTOR/mTOR、p-AMPK/AMPK	通过AMPK/mTOR途径,促进足细胞自噬
当归补血汤	黄芪、当归;补气生血	SD大鼠	STZ注射+高糖高脂诱导	Akt、mTOR、miR-21	抑制miR-21表达,调控Akt/mTOR通路,促进足细胞自噬,抑制肾系膜增生

5 结语与展望

中医学中并无“糖尿病肾病”“DN”病名,根据其证候特点可大致归于“水肿”“肾消”“消渴”“淋浊”“水气病”“关格”等范畴。现代医家认为DN的发病缘因消渴日久,治不得法,燥热久留,耗气伤阴,伤及五脏,导致痰热、水湿、瘀浊病理产物留滞肾络。日久肾之元阳耗损,浊毒瘀热内生,阻塞三焦,气机

升降失常,终致“关格”危候。多年的临床实践表明,中医药具有效显价廉、不良反应小等优点,其在延缓DN进展,改善伴随症状中拥有良好的疗效,足细胞自噬的调控目前已经成为DN治疗的研究热点,近年来通过调控足细胞自噬进而治疗DN的中医药研究也取得了一定的进展,通过本文的总结不难发现,具有益气养阴、活血化瘀、利水渗湿、温肾

化气、清热解毒作用的中成药、复方及中药提取物、单体能够通过恢复足细胞自噬,减轻足细胞损伤,进而延缓DN的进展,这在微观层面上证实了中医理论的正确性。

但现今的研究仍存在一定的局限性:①大多数研究深度的不足,大部分研究只是关注药物对足细胞自噬的影响,却未能更深入探究其分子生物学机制及表观遗传学水平的调控;②通路和靶点上的局限性,目前的研究多局限在营养感应通路上,尤其是mTOR、AMPK信号途径,研究的重复性较高,此外,自噬的过程非常复杂,但目前的研究大多关注自噬上游靶点。而下游的自噬途径堵塞往往也参与了自噬的异常,有文献指出,DM状态下的溶酶体的通透性(LMP)改变导致的溶酶体功能障碍,是足细胞自噬不足的关键节点^[79];③线粒体功能障碍是DN重要的发病因素之一,大量研究发现足细胞线粒体自噬异常参与了DN状态下的足细胞损伤,但目前的研究很少关注中医药对足细胞线粒体自噬的调控;④中医药的研究主要包括复方、组分中药、单味药、单体等几个层次,目前的研究主要集中在中药单体和中药复方的研究中,而组分中药、单味中药的研究尚存在空白,本研究领域的层次性有待增强,此外目前的研究中,中药单体的研究尤其广泛,但其与中医的辨证论治思维有一定的冲突,在中医临床上很难将其运用到DN的治疗之中;⑤目前的研究主要为细胞及动物层面,缺乏相应的临床研究,基础研究的最终目的是能够服务于临床,具有调控足细胞自噬的药物还需要进行大样本、多中心的临床研究以获得更高级别的循证依据;综上,中药对足细胞自噬目前研究虽仍存在的问题,但相信随着研究的进一步完善,中药对足细胞自噬的调控有望为DN的治疗提供新的思路。

[参考文献]

[1] RUIZ-ORTEGA M, RODRIGUES-DIEZ R R, LAVOZ C, et al. Special issue "diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment" [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3):813.

[2] KERI K C, SAMJI N S, BLUMENTHAL S. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2018, 8(4): 200-207.

[3] GNUDI L, COWARD R J M, LONG D A. Diabetic nephropathy: perspective on novel molecular mechanisms [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27

(11):820-830.

[4] AKH L. Diabetic nephropathy-complications and treatment [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2014, 7: 361-381.

[5] 李冀,李想,胡晓阳,等. 中医药治疗糖尿病肾病机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(9): 8-11.

[6] 张帆,石岩. 中医药治疗糖尿病肾病概况[J]. *实用中医内科杂志*, 2016, 30(7):113-115.

[7] 陈锐,聂海洋,陈锦英,等. 糖尿病肾病机制的中西医研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2014(22): 6515-6517.

[8] KAWACHI H, MIYAUCHI N, SUZUKI K, et al. Role of podocyte slit diaphragm as a filtration barrier [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2006, 11(4):274-281.

[9] MEYER T W, BENNETT P H, NELSON R G. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(11): 1341-1344.

[10] KLIONSKY D J, ABDEL-AZIZ A K, ABDELFATAH S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)¹ [J]. *Autophagy*, 2021, 17(1):1-382.

[11] BOOTH L A, TAVALLAI S, HAMED H A, et al. The role of cell signalling in the crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(3): 549-555.

[12] XU W, ZHU Q, ZHANG B, et al. Protective effect of calretinin on testicular Leydig cells via the inhibition of apoptosis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(4): 1269-1279.

[13] CHEN Y, LIN L, TAO X, et al. The role of podocyte damage in the etiology of ischemia-reperfusion acute kidney injury and post-injury fibrosis [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1):106.

[14] TAGAWA A, YASUDA M, KUME S, et al. Impaired podocyte autophagy exacerbates proteinuria in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2016, 65(3):755-767.

[15] ZHANG H, YAN Y, HU Q, et al. LncRNA MALAT1/microRNA let-7f/KLF5 axis regulates podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2021, 266: 118794.

[16] ICHIMURA K, MIYAKI T, KAWASAKI Y, et al. Morphological Processes of foot process effacement in puromycin aminonucleoside nephrosis revealed by FIB/SEM tomography [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(1): 96-108.

- [17] ZHANG L, WEN Z, HAN L, et al. Research progress on the pathological mechanisms of podocytes in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 7504798.
- [18] FANG L, ZHOU Y, CAO H, et al. Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia-induced podocyte injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60546.
- [19] YANG D, LIVINGSTON M J, LIU Z, et al. Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(4): 669-688.
- [20] KIM Y C, GUAN K L. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 25-32.
- [21] NAGAI K, MATSUBARA T, MIMA A, et al. Gas6 induces Akt/mTOR-mediated mesangial hypertrophy in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2005, 68(2): 552-561.
- [22] XIAO T, GUAN X, NIE L, et al. Rapamycin promotes podocyte autophagy and ameliorates renal injury in diabetic mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 394(1/2): 145-154.
- [23] RAVINDRAN S, KURUVILLA V, WILBUR K, et al. Nephroprotective effects of metformin in diabetic nephropathy [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(4): 731-742.
- [24] LEE I H, CAO L, MOSTOSLAVSKY R, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase SIRT1 in the regulation of autophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(9): 3374-3379.
- [25] KUME S, UZU T, HORIIKE K, et al. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 1043-1055.
- [26] ZHANG Y, CHANG B, ZHANG J, et al. LncRNA SOX2OT alleviates the high glucose-induced podocytes injury through autophagy induction by the miR-9/SIRT1 axis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 110: 104283.
- [27] KIM T H, KIM M K, CHEONG Y H, et al. Hepatic role in an early glucose-lowering effect by a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, evogliptin, in a rodent model of type 2 diabetes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 771: 65-76.
- [28] KAUSHAL G P, CHANDRASHEKAR K, JUNCOS L A. Molecular interactions between reactive oxygen species and autophagy in kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3791.
- [29] LIU L, WISE D R, DIEHL J A, et al. Hypoxic reactive oxygen species regulate the integrated stress response and cell survival [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(45): 31153-31162.
- [30] MA T, ZHU J, CHEN X, et al. High glucose induces autophagy in podocytes [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(6): 779-789.
- [31] WANG M, KAUFMAN R J. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 326-335.
- [32] ROZPEDEK W, PYTEL D, DIEHL J A, et al. Small molecule inhibitors of PERK-dependent signaling pathway as a novel, therapeutic molecular strategy in Alzheimer's disease treatment [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2016, 41(241): 5-10.
- [33] HETZ C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(2): 89-102.
- [34] GUAN B J, KROKOWSKI D, MAJUMDER M, et al. Translational control during endoplasmic reticulum stress beyond phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(18): 12593-12611.
- [35] CAO A L, WANG L, CHEN X, et al. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(6): 610-622.
- [36] DING Y, CHOI M E. Autophagy in diabetic nephropathy [J]. *J Endocrinol*, 2015, 224(1): R15-R30.
- [37] TANAKA Y, KUME S, KITADA M, et al. Autophagy as a therapeutic target in diabetic nephropathy [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 628978.
- [38] MIAOMIAO W, CHUNHUA L, XIAOCHEN Z, et al. Autophagy is involved in regulating VEGF during high-glucose-induced podocyte injury [J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(7): 2202-2212.
- [39] JEONG W, BAZER F W, SONG G, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 by trophectoderm cells in response to hypoxia and epidermal growth factor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(2): 176-182.
- [40] NEUSSER M A, LINDENMEYER M T, MOLL A G, et al. Human nephrosclerosis triggers a hypoxia-related glomerulopathy [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(2): 594-607.

- [41] LU N, LI X, TAN R, et al. HIF-1 α /Beclin1-mediated autophagy is involved in neuroprotection induced by hypoxic preconditioning[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(2):238-250.
- [42] LIU J, LI Q X, WANG X J, et al. β -Arrestins promote podocyte injury by inhibition of autophagy in diabetic nephropathy[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7:e2183.
- [43] JI J, ZHAO Y, NA C, et al. Connexin 43-autophagy loop in the podocyte injury of diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(5):1781-1788.
- [44] XU J, DENG Y, WANG Y, et al. SPAG5-AS1 inhibited autophagy and aggravated apoptosis of podocytes via SPAG5/Akt/mTOR pathway [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(2):e12738.
- [45] SUN J, LI Z P, ZHANG R Q, et al. Repression of miR-217 protects against high glucose-induced podocyte injury and insulin resistance by restoring PTEN-mediated autophagy pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1):318-324.
- [46] CHEN D, LIU Y, CHEN J, et al. JAK/STAT pathway promotes the progression of diabetic kidney disease via autophagy in podocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 902:174121.
- [47] ZHENG Z C, ZHU W, LEI L, et al. Wogonin ameliorates renal inflammation and fibrosis by inhibiting NF- κ B and TGF- β_1 /Smad3 signaling pathways in diabetic nephropathy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:4135-4148.
- [48] LIU X Q, JIANG L, LI Y Y, et al. Wogonin protects glomerular podocytes by targeting Bcl-2-mediated autophagy and apoptosis in diabetic kidney disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1):96-110.
- [49] 曹盼, 张樱山, 魏学明, 等. 葛根素药理作用研究新进展[J]. *中成药*, 2021, 43(8):2130-2134.
- [50] LI X, ZHU Q, ZHENG R, et al. Puerarin attenuates diabetic nephropathy by promoting autophagy in podocytes[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:73.
- [51] 王媛媛. 金雀异黄素对高糖环境足细胞自噬和炎症损伤的干预机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2015.
- [52] WANG X, GAO L, LIN H, et al. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression and protects podocyte function via autophagy in diabetic rat glomeruli[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824:170-178.
- [53] WU F, LI S, ZHANG N, et al. Hispidulin alleviates high-glucose-induced podocyte injury by regulating protective autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104:307-314.
- [54] XU X H, DING D F, YONG H J, et al. Resveratrol transcriptionally regulates miRNA-18a-5p expression ameliorating diabetic nephropathy via increasing autophagy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(21):4952-4965.
- [55] HUANG S S, DING D F, CHEN S, et al. Resveratrol protects podocytes against apoptosis via stimulation of autophagy in a mouse model of diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45692.
- [56] ZHANG P, FANG J, ZHANG J, et al. Curcumin inhibited podocyte cell apoptosis and accelerated cell autophagy in diabetic nephropathy via regulating Beclin1/UVRAG/Bcl2 [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13:641-652.
- [57] TU Q, LI Y, JIN J, et al. Curcumin alleviates diabetic nephropathy via inhibiting podocyte mesenchymal transdifferentiation and inducing autophagy in rats and MPC5 cells[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):778-786.
- [58] 唐小铁, 徐洁, 王丽媛, 等. 雷公藤甲素对糖尿病肾病小鼠肾足细胞自噬及凋亡的影响[J]. *世界中医药*, 2019, 14(10):2623-2626.
- [59] ZHAN X, YAN C, CHEN Y, et al. Celastrol antagonizes high glucose-evoked podocyte injury, inflammation and insulin resistance by restoring the HO-1-mediated autophagy pathway[J]. *Mol Immunol*, 2018, 104:61-68.
- [60] CHEN Y, LIU Q, SHAN Z, et al. Catalpol ameliorates podocyte injury by stabilizing cytoskeleton and enhancing autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1477.
- [61] WANG X, GAO Y, TIAN N, et al. Astragaloside IV inhibits glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of podocytes through autophagy enhancement via the SIRT-NF- κ B p65 axis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):323.
- [62] GUO H, WANG Y, ZHANG X, et al. Astragaloside IV protects against podocyte injury via SERCA2-dependent ER stress reduction and AMPK α -regulated autophagy induction in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):6852.
- [63] 高崇婷. 黄芪皂苷 II 对 DM 大鼠的肾脏保护作用研究[D]. 上海:上海交通大学, 2020.
- [64] HUANG G, ZOU B, LV J, et al. Notoginsenoside R1 attenuates glucose-induced podocyte injury via the inhibition of apoptosis and the activation of autophagy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3):559-568.
- [65] LIU H, WANG Q, SHI G, et al. Emodin ameliorates

- renal damage and podocyte injury in a rat model of diabetic nephropathy via regulating AMPK/mTOR-mediated autophagy signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1253-1266.
- [66] LI X Z, JIANG H, XU L, et al. Sarsasapogenin restores podocyte autophagy in diabetic nephropathy by targeting GSK3 β signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114675.
- [67] JIN Y, LIU S, MA Q, et al. Berberine enhances the AMPK activation and autophagy and mitigates high glucose-induced apoptosis of mouse podocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 794: 106-114.
- [68] LI C, GUAN X M, WANG R Y, et al. Berberine mitigates high glucose-induced podocyte apoptosis by modulating autophagy via the mTOR/P70S6K/4EBP1 pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117277.
- [69] 傅丹青, 陈超, 侯晓丽, 等. 绞股蓝总皂苷对高糖环境下小鼠肾脏足细胞自噬及mTOR/4EBP1/P70S6K信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5): 2499-2502.
- [70] ZHAN H, JIN J, LIANG S, et al. Tripterygium glycoside protects diabetic kidney disease mouse serum-induced podocyte injury by upregulating autophagy and downregulating β -arrestin-1 [J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(8): 943-952.
- [71] 童楠. 益肾颗粒调控足细胞自噬改善糖尿病肾病的作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [72] 杜华, 张宁, 李玳珂, 等. 益肾颗粒通过调控 LncRNA MALAT1 和 mTOR 介导的自噬改善糖尿病肾病机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5): 2338-2343.
- [73] FANG J, DENG A, LIU J. A clinical study of Yishen capsule in treating early diabetic nephropathy [J]. *Chin J Inter Trad Western Nephrol*, 2005, 6(8): 457-459.
- [74] LIU Y, LIU W, ZHANG Z, et al. Yishen capsule promotes podocyte autophagy through regulating SIRT1/NF- κ B signaling pathway to improve diabetic nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 128-140.
- [75] 尹昀东, 方朝晖, 尤良震. 丹蛭降糖胶囊通过 mTOR/S6K1 信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(2): 189-195.
- [76] 叶太生, 向楠, 姚琼, 等. 当归补血汤干预 miRNA-21 调控自噬保护早期糖尿病肾病大鼠肾功能的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(2): 282-286.
- [77] 刘春燕, 杨胜辉, 朱伟, 等. 金匱肾气汤促进糖尿病小鼠肾脏足细胞自噬 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(3): 430-435.
- [78] 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.
- [79] LIU W J, GAN Y, HUANG W F, et al. Lysosome restoration to activate podocyte autophagy: a new therapeutic strategy for diabetic kidney disease [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 806.

[责任编辑 王鑫]