

## 中医药调控线粒体质量控制治疗糖尿病肾病研究进展

张梦婷<sup>1</sup>, 李昱颖<sup>1</sup>, 张兰<sup>2\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847;

2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110847)

**[摘要]** 糖尿病肾病典型表现为早期肾脏高滤过和蛋白尿漏出,随后是进行性肾功能下降、球管系统上皮细胞肥大及间质纤维化,是慢性肾病的主因之一。目前,现代医学缺少较好的治疗手段,主要以控制原发疾病来降低肾脏损伤风险为主,而中医药通过辨证合参,利水消肿以治标、补虚培元以调本,能起到一定治疗和延缓肾病进展的作用,具有综合调理患者体质和不良反应小等优势。肾脏线粒体含量位居脏腑第二,参与水液代谢等生理过程,为人体元阴元阳之本。线粒体是细胞能量生产器,具有细胞呼吸、活性氧生成和氧化磷酸化产生三磷酸腺苷的功能。线粒体质量控制是维持线粒体动态平衡的有效方式,其失调与糖尿病肾病的发生发展密切相关,包括线粒体氧化应激、线粒体自噬、线粒体动力学改变及钙调节异常等,一般认为机体代谢异常下的线粒体结构破坏是其成因。近年来,中医药因在糖尿病肾病治疗中标本兼治、多靶点协同作用的独特优势使其疗效机制研究受到国内外学者关注,但具体作用机制并不明朗。多项研究显示线粒体可能是中医药治疗糖尿病肾病的作用靶点之一,目前有关中医药通过干预线粒体质量控制治疗糖尿病肾病综述尚且缺乏,因此拟对近10年中医药通过调节线粒体质量控制治疗糖尿病肾病进行总结梳理,以期中医药治疗糖尿病肾病提供新的方向。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 线粒体; 中医药; 综述

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)04-0236-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.202201723

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220719.1812.013.html>

**[网络出版日期]** 2022-07-20 11:03:49

## Regulation of Mitochondrial Quality Control in Treatment of Diabetic Kidney Disease by Traditional Chinese Medicine: A Review

ZHANG Mengting<sup>1</sup>, LI Yuying<sup>1</sup>, ZHANG Lan<sup>2\*</sup>

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

2. The First Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110847, China)

**[Abstract]** Diabetic kidney disease (DKD) is characterized by the hyperfiltration and albuminuria in the early phase which are followed by progressive renal function decline, renal tubular epithelial cell hypertrophy, and tubulointerstitial fibrosis. Thus, it is one of the leading causes of chronic kidney diseases. The currently available therapies mainly aim to control the primary diseases and reduce the risk of kidney injury. Based on syndrome differentiation, traditional Chinese medicine (TCM) relieves the symptoms by excreting water and alleviating edema and eliminates the root cause by tonifying deficiency and supplementing the original Qi, thereby showing therapeutic effect and delaying the progression of DKD. It excels in comprehensively regulating the constitution of patients with little side effects. Among the Zang-fu organs, kidney takes the second place in the content of mitochondria which participate in the metabolism of water and fluid and are the foundation of

**[收稿日期]** 2022-02-19

**[基金项目]** 辽宁省中医药临床学(专)科能力建设项目(LNZYXZK201904);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)

**[第一作者]** 张梦婷,在读硕士,从事糖尿病慢性并发症及甲状腺疾病的中医药疗效机制研究,E-mail: sylrzmt@163.com

**[通信作者]** \*张兰,博士,主任医师,从事中西医结合治疗内分泌疾病的研究,E-mail: zhanglanzhu@163.com

kidney Yin and kidney Yang. Mitochondria are energy producers within a cell, which carry out cellular respiration, produce reactive oxygen species, and generate adenosine triphosphate by oxidative phosphorylation. Mitochondrial quality control (MQC) is an effective way to maintain mitochondrial dynamic balance, whose imbalances, such as mitochondrial oxidative stress, mitophagy, mitochondrial dynamic changes, and abnormal calcium regulation, are related to the occurrence and development of DKD. It is generally believed that the destruction of mitochondrial structure in the case of metabolic disorder is the main cause of the disease. In recent years, TCM has attracted the attention of both Chinese and foreign researchers for the unique advantages of treating both symptoms and root cause at the same time and multi-target synergy in the treatment of DKD. However, the specific mechanism is still unclear. It has been frequently verified that mitochondria may be one of the targets of TCM in the treatment of DKD. At the moment, no review on the treatment of DKD by TCM through the intervention of MQC is available. Therefore, this paper aims to summarize the research on TCM treatment of DKD by regulating MQC in the past 10 years, which is expected to provide a new direction for the treatment of DKD by TCM.

**[Keywords]** diabetic kidney disease (DKD); mitochondrion; traditional Chinese medicine; review

糖尿病肾病(DKD)是慢性肾病和终末期肾病(ESRD)的主要原因,约占ESRD的29.7%<sup>[1]</sup>。典型表现为早期肾脏滤过膜通透性增高和蛋白尿漏出,随后是进行性肾功能下降、胞外系膜基质增生、肾小球和肾小管上皮细胞肥大及间质纤维化<sup>[2]</sup>,许多复杂途径介导其中,如机体代谢紊乱、自噬障碍、氧化及炎症损伤等<sup>[3]</sup>。西医暂无较好的治疗方案,主要以控制血糖、血压降低肾脏损伤风险为主<sup>[4]</sup>,但长期效果不甚理想,会出现机体耐受等不良反应,中医药通过辨证论证,整体合参,可有效治疗和扭转早中期DKD向ESRD的发展。糖尿病在中医属于消渴范畴,古今成消渴者,多嗜食肥甘,肥厚之品滋腻碍胃,过食之中州失运,化湿生痰,日久伤阴,水亏火炽,脏腑失和,变证丛生,故消渴以阴虚为本,燥热为标。消渴肾病为消渴变证之一,在中医无具体病名,可根据不同症候特点分属于“水肿”“尿浊”“肾消”等范畴,病机为气滞、血瘀、痰湿等蓄结体内,肾中气血阴阳亏虚,三焦水道不利,络损血瘀<sup>[5]</sup>。在治疗上,以健脾补肾、利水通络为大法<sup>[6]</sup>。线粒体是人体能量来源,与中医学中之“气化”概念相似,人体先天之肾精化肾气,以生脏腑经络气血,气顺精通,神机乃立。故中医药调气活血之品治疗DKD能见效,极有可能作用靶点之一在线粒体,使气调达,精神乃昌。

线粒体是负责产生化学能的细胞器,主流假说认为是由真核生物祖先与古菌共生演化而来,维持着与细胞核迥异的13种独特线粒体基因组(mtDNA),具有细胞呼吸、活性氧(ROS)生成和氧化磷酸化产生三磷酸腺苷(ATP)功能<sup>[7]</sup>。肾脏为人

体第二大高耗能组织,并依赖ATP调节体液和电解质平衡。研究发现在DKD患者近曲小管中可观察到线粒体形态改变、碎裂成短棒状或小球状,并出现嵴裂,受损线粒体的积累可引起ROS蓄积、线粒体膜电位下降、凋亡蛋白漏出从而导致细胞损伤坏死<sup>[8]</sup>。中医药肾病治疗源远流长,拥有六味地黄汤、五苓散、肾气丸等疗效卓著的名方,目前多项研究已发现中医药治疗DKD起效机制之一为改善线粒体氧化应激、动力学平衡、自噬及凋亡等方面<sup>[9-10]</sup>,可通过发挥抗炎、抗氧化应激作用抑制线粒体动力相关蛋白1(DRP1)介导的线粒体动力学突变改善DKD所致的线粒体功能障碍,通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 共激活因子及其上游调节基因增强线粒体生物合成及能量代谢,并驱动PTEN诱导激酶1/帕金森病蛋白2(PINK1/Parkin2)介导的线粒体自噬,减轻细胞凋亡,同时调节钙稳态以延缓肾脏纤维化及坏死进程<sup>[11-12]</sup>。课题组前期临床及动物研究发现张兰教授自拟方剂益肾康可有效改善DKD血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子水平,降低肌酐、尿素氮、尿转铁蛋白等指标表达<sup>[13-15]</sup>,查阅相关文献发现方中黄芪<sup>[16]</sup>、丹参<sup>[17]</sup>等多种成分可改善线粒体质量,推测益肾康作用机制之一可能与线粒体有关,未来将开展相关研究以期验证。线粒体质量控制(MQC)是线粒体维持自身动态平衡的有效方式,主要涉及线粒体动力学(融合与分裂)、线粒体自噬、生物合成与能量代谢等动态过程,具体包括通过线粒体自噬选择性清除受损线粒体,利用线粒体生物合成进行替换,通过线粒体动力学在细胞网络中重

新分配线粒体以促其细胞呼吸与能量代谢等功能的恢复。而线粒体质量控制的失衡将会导致细胞内受损线粒体蓄积、功能减弱,最终导致细胞凋亡<sup>[18]</sup>。线粒体质量控制,包括线粒体氧化应激、自噬减弱、动力学改变、钙调节失衡等4方面。目前国内外尚未有关于中医药领域干预线粒体MQC治疗DKD的梳理概况,本综述将从以上4方面对近10年国内外中医药领域通过调节MQC治疗DKD进行总结,以期为中医药治疗DKD的疗效基质与临床运用提供参考。

### 1 线粒体氧化应激

机体ROS的过表达和抗氧化系统之间的不平衡可引起氧化应激。DKD中氧化应激产生与机体高血糖、代谢紊乱等有害刺激有关<sup>[19]</sup>,有害刺激下线粒体电子传递链功能受损,ATP合成减少、糖脂代谢紊乱,诱发线粒体能量代谢异常及内外膜电位改变,其内ROS、炎症因子、促凋亡蛋白过量溢出,使线粒体质量控制失衡,肾脏产生炎症、损伤和(或)纤维化改变<sup>[20]</sup>。故减少机体ROS生成或增加抗氧化酶活性药物均具有改善氧化应激作用。

**1.1 线粒体氧化应激与能量代谢** 肾脏能量代谢高度活跃,在肾皮质中以脂肪酸 $\beta$ 氧化为主,占肾脏能量代谢的70%左右,高血糖可诱发线粒体ROS产生,导致脂质过氧化,而机体脂质代谢紊乱又可进一步加剧氧化应激并扰乱肾脏能量稳态,引起足细胞损伤和肾小球硬化<sup>[21]</sup>。腺苷酸激酶(AMPK)/过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )与其它转录因子如核因子E<sub>2</sub>相关因子(Nrf)、线粒体转录因子A(TFAM)等相互作用,为参与线粒体氧化应激及能量代谢的主要信号通路。PGC-1 $\alpha$ 下调可导致线粒体ROS上升、脂质过氧化及ATP下降,导致细胞去分化和凋亡<sup>[22]</sup>;AMPK在氧化应激状态下被激活,具有感知能量变化作用,可正向调节沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)抑制细胞脂质合成基因表达<sup>[23]</sup>。小檗碱<sup>[21]</sup>、丁香酸<sup>[19]</sup>、葛根素<sup>[24]</sup>、黄芪多糖<sup>[23]</sup>、白藜芦醇<sup>[25]</sup>、红景天苷<sup>[26]</sup>、原花青素<sup>[27]</sup>、马里昔<sup>[28]</sup>、稻壳提取物<sup>[29]</sup>、糖肾方<sup>[30]</sup>、复方通络益肾方<sup>[31-32]</sup>、当归补血汤<sup>[33]</sup>均可通过上调PGC-1 $\alpha$ 改善线粒体脂质代谢以维持膜电位稳定,从而减轻肾脏氧化应激。丙酮酸是葡萄糖代谢中间产物,参与线粒体三羧酸循环,线粒体丙酮酸载体1(MPC1)可帮助丙酮酸氧化,研究发现蒿甲醚可使DKD小鼠肾脏MPC1、PGC-1 $\alpha$ 表达增高,肾小球、肾小管基底膜病变得改善<sup>[34]</sup>。中医药调控线

粒体氧化应激与能量代谢治疗DKD的作用机制总结见表1。

表1 中医药调控线粒体氧化应激与能量代谢治疗DKD作用机制  
Table 1 Effect mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) on mitochondrial oxidative stress and energy metabolism of DKD

药物	功效	模型及作用机制
小檗碱	清热	CVCL-AS87足细胞;AMPK/PGC-1 $\alpha$ ↑、脂质过氧化介导因子(CD36)↓、ROS↓
丁香酸	温阳	SD大鼠;PGC-1 $\alpha$ 、Nrf1、Nrf2、TFAM↑,脂质过氧化标志物(TBARS)↓
葛根素	升阳	镉致KM小鼠;AMPK↓、p-AMPK↑、SIRT1↑、PGC-1 $\alpha$ ↑
黄芪多糖	补气	HK-2细胞;p-AMPK↑、SIRT1↑、PGC-1 $\alpha$ ↑
白藜芦醇	抗氧化	CD-1小鼠;SIRT1↑、PGC-1 $\alpha$ ↑、NRF1↑、TFAM↑
红景天苷	抗氧化	C57BL/6J小鼠;AMPK↓、SIRT1↑、PGC-1 $\alpha$ ↑
原花青素	抗氧化	SD大鼠;p-AMPK↑、SIRT1↑、PGC-1 $\alpha$ ↑
马里昔	抗炎 抗氧化	db/db小鼠;p-AMPK↑、PGC-1 $\alpha$ ↑、IL-6↓、TGF- $\beta$ <sub>1</sub> ↓
稻壳提取物	抗氧化	Wistar大鼠;SIRT3↑、PGC-1 $\alpha$ ↑、超氧化物歧化酶2(SOD2)↑
糖肾方	益气 养阴	db/db小鼠;PGC-1 $\alpha$ ↑、胆固醇传感器(LXR)↑、三磷酸腺苷结合转运体A1/G1↑
通络益肾方	活血 通络	SD大鼠;PGC-1 $\alpha$ ↑、ROS↓、TFAM↑
当归补血汤	补气 活血	SD大鼠;PGC-1 $\alpha$ ↑、锰超氧化物歧化酶(MnSOD)↑、丙二醛(MDA)↓、ROS↓
蒿甲醚	清虚热	db/db小鼠;MPC1↑、过氧化氢(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )↓、ROS↓

注:↑.升高;↓.降低(表2-表6同)

**1.2 线粒体氧化应激与炎症反应** 氧化应激和炎症反应是DKD发生发展的重要诱发因素,高血糖可使ROS生成增加并上调慢性炎症标志物,导致肾脏血管功能障碍<sup>[35]</sup>。机制为氧化应激的破坏下,mtDNA从线粒体内膜溢出,激活干扰基因相关刺激因子(cGAS-STING)和炎症通路<sup>[36]</sup>。蛋白激酶C $\beta$  II(PKC $\beta$  II)可介导衔接蛋白(p66Shc)易位到线粒体内膜以损害电子传递链及还原型辅酶II(NADPH)氧化酶导致ROS增多,研究发现姜黄素<sup>[37]</sup>可抑制PKC $\beta$  II、p66Shc、NADPH氧化酶,使核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)下调从而改善肾脏炎症反应。陆苗苗等<sup>[38]</sup>发现姜黄素可降低炎症小体3(NLRP3)及白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的表达,使ROS生成减少。木蝴蝶茎皮提取物主成分为黄芩苷和白杨素,可通过升高PKC,降低NF- $\kappa$ B及晚期糖基化终末产物/糖基化终末产物受体(AGEs/RAGE),改善细胞氧化应

激及炎症反应<sup>[39]</sup>。神经酰胺为炎症介质,其积累可导致线粒体ROS升高。研究发现选择性神经酰胺抑制剂肉豆蔻苷可下调足细胞线粒体ROS减少神经酰胺生成,减轻足细胞损伤<sup>[40]</sup>。马齿苋多糖<sup>[41]</sup>、白桦脂酸<sup>[42]</sup>、芒果苷均可升高抗氧化酶浓度,减轻肾脏炎症因子表达。马里苷<sup>[28]</sup>为金鸡菊的活性成分,研究发现其可抑制AMPK/PGC-1 $\alpha$ 、IL-6及转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ),改善肾小球炎症反应及纤维化。中医药调控线粒体氧化应激与炎症反应治疗DKD的作用机制总结见表2。

表2 中医药调控线粒体氧化应激与炎症治疗DKD的作用机制  
Table 2 Effect mechanism of TCM on mitochondrial oxidative stress and inflammation of DKD

药物	功效	模型及作用机制
姜黄素1	活血	SD大鼠;NF- $\kappa$ B $\downarrow$ 、PKC $\beta$ II $\downarrow$ 、p66Shc $\downarrow$ 、NADPH氧化酶 $\downarrow$ 、MnSOD $\uparrow$ 、ROS $\downarrow$ 、
姜黄素2	活血	db/db小鼠;ROS $\downarrow$ 、NLRP3 $\downarrow$ 、IL-1 $\beta$ $\downarrow$
木蝴蝶茎皮提取物	理气	NRK 52E细胞;一氧化氮合酶(iNOS) $\uparrow$ 、PKC $\uparrow$ 、NF- $\kappa$ B $\downarrow$ 、AGEs/RAGE $\downarrow$ 、ROS $\downarrow$
肉豆蔻苷	温阳	C57BL/6N小鼠;ROS $\downarrow$ 、神经酰胺 $\downarrow$
马齿苋多糖	清热	SD大鼠;MnSOD $\uparrow$ 、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX) $\uparrow$ 、过氧化氢酶(CAT) $\uparrow$ 、呼吸链复合物 $\uparrow$ 、IL-1 $\downarrow$ 、MDA $\downarrow$
白桦脂酸	抗炎、调脂	SD大鼠;SOD $\uparrow$ 、CAT $\uparrow$ 、MDA $\downarrow$ 、AMPK $\downarrow$ 、NF- $\kappa$ B $\downarrow$ 、NRF2 $\uparrow$
芒果苷	抗炎、抗氧化	NF- $\kappa$ B $\downarrow$ 、TGF- $\beta_1$ 、CAT $\uparrow$ 、SOD $\uparrow$ 、GPX $\uparrow$ 、ROS $\downarrow$

1.3 线粒体氧化应激与细胞凋亡 慢性高血糖及氧化应激状态下可使受损的线粒体无法产生足够的ATP来维持细胞代谢,线粒体向细胞核中释放促凋亡蛋白,致肾小球上皮细胞凋亡,基底膜逐渐增厚和硬化<sup>[43]</sup>。机制为氧化应激对线粒体外膜的破坏,使膜通透性转换孔(mPTP)开放,促凋亡因子细胞色素C(CytoC)溢出,从而触发胱天蛋白酶(Caspase)级联反应<sup>[36]</sup>。核转录因子E<sub>2</sub>相关因子2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)在控制编码内源性抗氧化酶基因的转录调控中起关键作用,三七皂苷R<sub>1</sub><sup>[44]</sup>、黄芪汤<sup>[45]</sup>、黄柏酮<sup>[46]</sup>均可上调Nrf2表达抑制超氧化物生成,维持肾脏线粒体膜电位稳定从而抑制CytoC溢出。淫羊藿苷可通过激活足细胞G蛋白偶联雌激素受体(GPER)通路,改善足细胞凋亡<sup>[47]</sup>。蛋白激酶B(Akt)激活与线粒体功能、氧化应激及细胞凋亡有关,其下游蛋白糖原合成激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )可磷酸化促进酪氨酸激酶(Fyn)核易位介导Nrf2及下游基因,诱导氧化应激,而Akt能反向调

节GSK-3 $\beta$ 。黄柏酮<sup>[46]</sup>、连翘苷<sup>[48]</sup>、紫草素<sup>[49]</sup>均可通过下调GSK-3 $\beta$ 以减轻氧化应激、稳定线粒体膜电位,改善肾小管上皮细胞凋亡。硫氧还蛋白/硫氧还蛋白相互作用蛋白(TRX/TXNIP)是氧化还原敏感信号复合体,花青素可通过抑制TXNIP、上调TRX以减轻肾小管细胞凋亡<sup>[50]</sup>。虾青素可通过稳定膜电位减轻肾小球系膜细胞凋亡<sup>[51]</sup>。血清磷酸盐升高是血管钙化危险因素,肾元颗粒可降低胸主动脉钙化因子(Osterix)上调 $\alpha$ -血管平滑肌标志蛋白( $\alpha$ -SMA)、Bcl-2,改善血管平滑肌细胞凋亡<sup>[52]</sup>。虎杖苷<sup>[53]</sup>、荆芥<sup>[54]</sup>可抑制氧化应激诱导的肾小球细胞凋亡。人参皂苷Rb<sub>1</sub><sup>[55]</sup>和木棉叶醇提取物<sup>[56]</sup>作用于线粒体调节蛋白NADPH氧化酶4(NOX4),减轻线粒体氧化应激,改善肾小球肥大和系膜基质扩张,降低足细胞凋亡蛋白的表达。中医药调控线粒体氧化应激与细胞凋亡治疗DKD的作用机制见表3。

表3 中医药调控线粒体氧化应激与细胞凋亡治疗DKD作用机制  
Table 3 Effect mechanism of TCM on mitochondrial oxidative stress and apoptosis of DKD

干预药物	功效	模型及作用机制
三七皂苷R <sub>1</sub>	活血	HK-2细胞及db/db小鼠;Nrf2 $\uparrow$ 、B淋巴瘤细胞瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2 $\downarrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、Caspase-9 $\downarrow$ 、I型胶原 $\downarrow$
黄芪汤	益气养阴	C57/6J小鼠;AMPK/Nrf2 $\uparrow$ 、SOD $\uparrow$ 、血红素氧合酶-1(HO-1) $\uparrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、TNF- $\alpha$ $\downarrow$ 、足细胞裂孔隔膜蛋白(nephrin、podocin) $\uparrow$
淫羊藿苷	温阳	肾小球足细胞;GPER $\uparrow$ 、Bcl-2 $\uparrow$
黄柏酮	清热	NRK-52E细胞;GSK-3 $\beta$ $\downarrow$ 、CytoC $\downarrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、Nrf2 $\uparrow$
连翘苷	清热	昆明种小鼠;Akt $\uparrow$ 、GSK-3 $\beta$ $\downarrow$ 、SOD $\uparrow$ 、Bcl-2 $\uparrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$
紫草素	清热	NRK-52E细胞;SOD $\uparrow$ 、GSK-3 $\beta$ $\downarrow$ 、Akt $\uparrow$ 、Bax $\downarrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$
花青素	抗氧化	db/db小鼠及HK-2肾小管细胞;TXNIP $\downarrow$ 、TRX $\uparrow$ 、CytoC $\downarrow$ 、Bax/Bcl-2 $\downarrow$
虾青素	抗氧化	HBZY-1细胞;Bax $\downarrow$ 、Bcl-2 $\uparrow$ 、Caspase-3/Caspase-7 $\downarrow$
肾元颗粒	益气温阳	db/db小鼠;Osterix $\downarrow$ 、CytoC $\downarrow$ 、Bax $\downarrow$ 、Bcl-2 $\uparrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、Caspase-9 $\downarrow$ 、 $\alpha$ -SMA $\uparrow$
虎杖苷	抗氧化	KKAy小鼠;DRP1 $\downarrow$ 、ROS $\downarrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、Caspase-9 $\downarrow$
荆芥	透疹消疮	SD大鼠及HBZY-1细胞;SOD $\uparrow$ 、ROS $\downarrow$ 、MDA $\downarrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、Caspase-9 $\downarrow$
人参皂苷Rb <sub>1</sub>	活血化痰	db/db小鼠;NOX4、ROS $\downarrow$ 、CytoC $\downarrow$ 、Caspase-9 $\downarrow$
木棉叶醇提取物	清热解毒	ICR小鼠;NOX4 $\downarrow$ 、ROS $\downarrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、己糖激酶III

## 2 线粒体自噬

线粒体自噬是MQC的基础,可调节受损的细

胞器及蛋白,以维持细胞内稳态。线粒体自噬主要包括自噬基因(Atg)、PINK1/Parkin介导的泛素化降解途径。自噬步骤为首先内质网形成自噬前体,PINK1/Parkin介导Atg与自噬小体耦联;其次微管蛋白轻链3(LC3) I与磷脂酰乙醇胺结合,生成LC3 II定位于吞噬泡上,由自噬底物结合转运体,如泛素结合蛋白62(p62)等,转运至线粒体外膜激发自噬级联反应。研究发现,肾小管上皮细胞内葡萄糖含量的增加可直接导致细胞内线粒体PINK1/Parkin含量下降,自噬潜能减弱<sup>[57]</sup>。PINK1/Parkin的下降可诱发DKD中足细胞凋亡增加<sup>[58]</sup>。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)可使Atg13去磷酸化抑制自噬过程,韩晓瑜等<sup>[59]</sup>发现姜黄素可降低小鼠p-mTOR,增强自噬效应蛋白表达,改善肾小球硬化和肾小管间质纤维化。大黄素<sup>[60]</sup>、甘松饮<sup>[61]</sup>、芪丹通肾颗粒<sup>[62]</sup>、益气解毒方<sup>[63]</sup>、枣仁苷A<sup>[64]</sup>皆可上调LC3下调p62、mTOR增强线粒体自噬。NOX4是肾脏负责生产过氧化氢的最丰富的因子,枣仁苷A可下调NOX4,恢复Parkin活性,减轻肾脏球管系统纤维化。葛根素<sup>[24]</sup>、黄芪甲苷II<sup>[65]</sup>、黄芪丹参汤<sup>[17]</sup>均可使PINK1/Parkin上调,修复足细胞损伤、肾小球肥大、系膜基质增生。黄葵提取物<sup>[66]</sup>可调节IL-6、NF- $\kappa$ B及TNF- $\alpha$ ,增强线粒体自噬,改善足细胞、肾小管损伤和胶原蛋白积累。中医药调控线粒体自噬治疗DKD的作用机制总结见表4。

### 3 线粒体动力学

线粒体不断融合和分裂以改变其大小、形状和数量,适应细胞能量需求,维持线粒体动态平衡的过程称为线粒体动力学。线粒体动力学在MQC中发挥关键作用,研究发现高血糖可通过促进线粒体裂变和抑制线粒体融合而产生伴随线粒体动力学破坏的细胞内氧化应激及细胞凋亡从而加剧DKD的病程进展<sup>[67]</sup>。线粒体动力学主要由有丝分裂融合蛋白1/2(Mfn1/2)、视神经萎缩蛋白1(OPA1)、Drp1和线粒体分裂蛋白1(Fis1)调控,Drp1基因敲除后可致线粒体分裂显著减少、蛋白尿下降和足细胞形态改善,与之相对的,Mfn1/2的激活则能延缓DKD病变<sup>[68]</sup>。

研究发现肾气丸可降低肾小管上皮细胞内质网中葡萄糖调节蛋白78(GRP78)表达,升高MFN1/2、OPA1表达,改善线粒体动力学平衡及内质网应激<sup>[69]</sup>。Drp1参与线粒体断裂并与其他辅助因子一起诱导CytoC释放。虎杖苷<sup>[70]</sup>、白藜芦醇苷<sup>[71]</sup>、加味芪黄饮<sup>[72]</sup>、黄芪丹参汤<sup>[17]</sup>、黄连素<sup>[73]</sup>、黄葵提取

表4 中医药调控线粒体自噬治疗DKD的作用机制

Table 4 Effect mechanism of TCM on Mitophagy of DKD

干预药物	功效	模型及作用机制
姜黄素	活血	昆明种小鼠;羟自由基 $\downarrow$ 、ROS $\downarrow$ 、MnSOD $\uparrow$ 、p-mTOR $\downarrow$ 、自噬效应蛋白(Beclin1) $\uparrow$ 、LC3 II/LC3 I $\uparrow$
大黄素	活血	SD大鼠;LC3 II/I $\uparrow$ 、Beclin-1 $\uparrow$ 、p-AMPK $\uparrow$ 、p62 $\downarrow$ 、p-mTOR $\downarrow$ 、Nephrin $\uparrow$
甘松饮	理气 补肾	MPC5足细胞;mTOR $\downarrow$ 、自噬效应蛋白(Atg5、TSC1、LC3、SIRT1) $\uparrow$ 、自噬负向调节蛋白(SGLT2、p62) $\downarrow$ 、ROS $\downarrow$ 、Bcl-2 $\uparrow$ 、Bax $\downarrow$ 、Caspase-7 $\downarrow$ 、Caspase-9 $\downarrow$
芪丹通 肾颗粒	补肾 活血	db/db小鼠;TGF- $\beta$ $\downarrow$ 、 $\alpha$ -SMA $\downarrow$ 、Atg14 $\uparrow$ 、Beclin1 $\uparrow$ 、LC3 II $\uparrow$ 、p62 $\downarrow$ 、SIRT1 $\uparrow$ 、p-AMPK $\uparrow$ 、p-mTOR $\downarrow$
益气解 毒方	益气 解毒	SD大鼠;LC3 II $\downarrow$ 、p62 $\downarrow$ 、自噬衔接蛋白(Nix) $\downarrow$
酸枣仁 苷A	养心 补肝	SD大鼠;SOD、CaMKK2/AMPK、Parkin $\uparrow$ 、NOX4、CytoC、Bax、Caspase-9、Caspase-12、内质网应激蛋白、p-mTOR $\downarrow$
葛根素	升阳 解肌	镉致DKD小鼠;PINK1 $\uparrow$ 、Parkin $\uparrow$
黄芪甲 苷II	补气	SD大鼠;PINK1 $\uparrow$ 、Parkin $\uparrow$
黄芪丹 参汤	补气 活血	db/db小鼠;PINK1 $\uparrow$ 、Parkin $\uparrow$
黄葵提 取物	清热 解毒	C57BL/6小鼠;SIRT1 $\uparrow$ 、Atg5 $\uparrow$ 、Atg12 $\uparrow$ 、LC3 II $\uparrow$ 、p62 $\downarrow$ 、NF- $\kappa$ B $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、TNF- $\alpha$ $\downarrow$

物<sup>[66]</sup>均可通过下调Drp1及相关裂变蛋白及通路,使线粒体裂变减少,细胞凋亡减轻。中医药调控线粒体动力学治疗DKD的作用机制总结见表5。

表5 中医药调控线粒体动力学治疗DKD的作用机制

Table 5 Effect mechanism of TCM on mitochondrial dynamics of DKD

干预药物	功效	模型及作用机制
肾气丸	益气温阳	C57BL/6J小鼠;内质网应激蛋白(GRP78) $\downarrow$ 、MFN1 $\uparrow$ 、MFN2 $\uparrow$ 、OPA1 $\uparrow$
虎杖苷	利湿解毒	MPC5细胞;Drp1 $\downarrow$ 、ROS $\downarrow$ 、CytoC $\downarrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、Caspase-9 $\downarrow$
白藜芦醇	抗氧化	Wistar大鼠;MFN1 $\uparrow$ 、Fis1 $\downarrow$ 、Drp1 $\downarrow$
加味芪黄饮	益气养阴	C57BL/6小鼠;SIRT1 $\uparrow$ 、Drp1 $\downarrow$ 、ROS $\downarrow$ 、SOD $\uparrow$ 、ATP $\uparrow$
黄芪丹参汤	补气活血	db/db小鼠;Drp1 $\downarrow$
黄连素	清热解	db/db小鼠;Drp1 $\downarrow$ 、Fis1 $\downarrow$ 、CytoC $\downarrow$
虎杖苷	抗氧化	KKAy小鼠;Drp1 $\downarrow$ 、ROS $\downarrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、Caspase-9 $\downarrow$
黄葵提取物	清热解	C57BL/6小鼠;Drp1 $\downarrow$ 、MFN2 $\uparrow$ 、OPA1 $\uparrow$

### 4 钙调节

钙可调节3种线粒体脱氢酶活性以介导氧化磷

酸化过程,受Ca<sup>2+</sup>-ATP酶的调节,线粒体内适量的钙可促进ATP合成,而钙超载会导致mPTP开放、使膜电位降低、凋亡蛋白溢出,故调节钙离子平衡在MQC中具有重要作用<sup>[74]</sup>。肾脏是维持体内Ca<sup>2+</sup>稳态的重要器官,内质网-线粒体Ca<sup>2+</sup>信号传导的失调可介导DKD等肾脏疾病的细胞凋亡,研究发现,肌

浆/内质网Ca<sup>2+</sup>-ATP酶(SERCA)的表达受损可导致内质网Ca<sup>2+</sup>耗竭、线粒体和胞质中钙超载引发肾小球内皮细胞和足细胞凋亡<sup>[75]</sup>。高血糖会导致钙蛋白酶10(Capain10)底物升高和有氧呼吸降低,引发近曲小管细胞凋亡<sup>[76]</sup>。中医药调控线粒体质量控制治疗糖尿病肾病作用机制概况见图1。

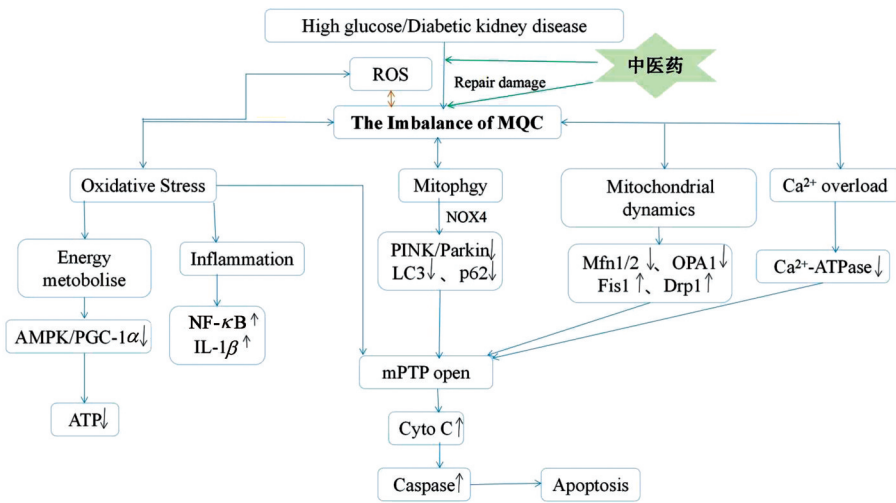


图1 中医药调控线粒体质量控制治疗糖尿病肾病作用机制

Fig. 1 Mechanism of TCM intervention MQC in treatment of DKD

灵芝孢子可增强糖尿病大鼠抗氧化酶活性,使MDA下降,维持线粒体内Ca<sup>2+</sup>平衡以减轻细胞凋亡<sup>[77]</sup>。养阴活血方可降低DKD大鼠肾脏线粒体MDA、GPX及一氧化氮合酶(NOS)含量,升高线粒体内膜Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶、Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATP酶,维持钙平衡<sup>[78]</sup>。瞬时受体电位通道3和6(TRPC3、TRPC6)可介导胞内钙信号SOC和ROC,牛磺酸可上调足细胞胱硫醚γ-裂解酶(CSE)表达并抑制TRPC6合成而防止钙超载<sup>[79]</sup>。固肾泄浊和络方可下调Capain10及ROS,修复足细胞裂孔膜蛋白<sup>[80]</sup>。黄芪甲苷是SERCA调节剂,黄芪甲苷剂量依赖性地增加db/db小鼠肾组织SERCA活性和SERCA2b表达,并抑制内质网应激的和线粒体介导的细胞凋亡<sup>[81]</sup>。薯蓣皂苷元<sup>[82]</sup>和槐杞黄<sup>[83]</sup>可通过调节内质网(ER)应激蛋白、维持线粒体钙稳态,减轻肾小球、足细胞凋亡。中医药调控线粒体钙稳态治疗DKD的作用机制总结见表6。

### 5 小结

本研究通过系统总结中医药干预线粒体质量控制相关蛋白治疗DKD,总结出以下几点规律:①在中医药治疗上,主以活血行气、解毒温阳类中药为主。②作用机制以改善线粒体氧化应激、增强线粒体自噬、维持线粒体动力学平衡、调节钙稳态

表6 中医药调控线粒体钙稳态治疗DKD的作用机制

Table 6 Effect mechanism of TCM on mitochondrial calcium homeostasis of DKD

干预药物	功效	模型及作用机制
灵芝孢子	补气 润肺	Wistar大鼠;SDH↑、SOD↑、GPX↑、MDA↓、线粒体膜电位↑、CytoC↓、Ca <sup>2+</sup> 向线粒体外溢出↓
养阴活血方	活血 养阴	SD大鼠;Ca <sup>2+</sup> -Mg <sup>2+</sup> -ATP酶↑、Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATP酶↑、呼吸链复合物组成蛋白(SDH)↑、MDA↓、GPX及NOS↓
牛磺酸	息风 解毒	MPC5足细胞;CSE↑、TRPC6↓、呼吸链复合物I、II↑、ROS↓、nephrin↑、podocin↑、Bcl-2↓
固肾泄浊和络方	补肾 活血	MPC5足细胞;ROS↓、Capain10↓、nephrin↑、podocin↑
黄芪甲苷IV	补气	db/db小鼠;SERCA↑、SERCA2↑、内质网应激蛋白↓、Bcl-2↑、Bax↓、CytoC↓
薯蓣皂苷元	抗氧化、抗炎	SD大鼠及HEK293细胞;钙/钙蛋白依赖性蛋白激酶2(CaMKK2)↓、Bcl-2↑、Caspase-9↓
槐杞黄	益气 养阴	MPC5足细胞;nephrin↑、Ca <sup>2+</sup> 向线粒体外溢出↓、内质网应激蛋白↓

为主。③在靶点通路上,通过调节Nrf2/ARE、AGEs/RAGE、PGC-1α、PKC、NF-κB、CytoC等通路相关因子,减轻线粒体氧化应激,从而改善线粒体的能量代谢、炎症反应及细胞凋亡;通过上调

PINK1/Parkin、LC3 II/LC3 I、下调mTOR等通路可增强线粒体自噬;通过增强线粒体融合蛋白、抑制分裂蛋白表达、调节钙稳态,可维持线粒体形状及膜电位稳定。④在对肾脏的影响上,表现为肾脏足细胞裂孔膜蛋白修复,凋亡减轻,肾脏球管系统炎症及纤维化情况得到改善。

综上所述,中医药治疗DKD可能通过调控线粒体氧化应激、自噬、动力学、钙通道等位点起效。但这只是起效机制的冰山一角,冰山下还蕴藏着庞大而错综复杂的调控网络控制着DKD的发展转归,后期还需进行更多的动物及临床研究以期验证结论。中医药是通过与体内哪些靶点结合调动信号通路的联动转导以起效,有哪些表观遗传、组蛋白、内质网、RNA等机制的改变,还有很多机制值得细挖深纠,这亦是现今中药新药研发的难点所在。中药汤剂不似西药的成分单一,药理成分极其复杂,还需配合辨证论治,因证选方,方可见效。舌脉辨证,五劳七伤六极,何以复刻到动物身上造就合适的动物模型亦是一大难题。

#### [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]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.

[2] SUN H J, WU Z Y, CAO L, et al. Hydrogen sulfide: Recent progression and perspectives for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *Molecules*, 2019, 24(15):2857.

[3] SAGOO M K, GNUDI L. Diabetic nephropathy: An overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2067:3-7.

[4] PARVING H H, LEHNERT H, BRØCHNER-MORTENSEN J, et al. Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Ugeskr Laeger*, 2001, 163(40): 5519-24.

[5] 闫淼, 陈锐. 糖尿病肾病中医病因病机的研究概述[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(6):837-840.

[6] 李艳春, 李嘉鑫, 杨宇峰, 等. 基于“五行相生相克”理论论治糖尿病肾病[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(11):240-245.

[7] MILLS D B, BOYLE R A, DAINES S J, et al. Eukaryogenesis and oxygen in earth history [J]. *Nat Ecol Evol*, 2022, 6(5):520-532.

[8] JIANG H, SHAO X, JIA S, et al. The mitochondria-targeted metabolic tubular injury in diabetic kidney disease [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(2):

156-171.

[9] DAI W, LU H, CHEN Y, et al. The loss of mitochondrial quality control in diabetic kidney disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:706832.

[10] AHMAD A A, DRAVES S O, ROSCA M. Mitochondria in diabetic kidney disease [J]. *Cells Basel*, 2021, 10(11):2945.

[11] ZHANG P N, ZHOU M Q, GUO J, et al. Mitochondrial dysfunction and diabetic nephropathy: Nontraditional therapeutic opportunities [J]. *J Diabetes Res*, 2021, doi: 10.1155/2021/1010268.

[12] ZHONG Y, LIU J, SUN D, et al. Dioscin relieves diabetic nephropathy via suppressing oxidative stress and apoptosis, and improving mitochondrial quality and quantity control [J]. *Food Funct*, 2022, 13(6): 3660-3673.

[13] 陈盛业, 杨凯, 董佳妮, 等. 益气养阴中药对糖尿病肾病患者炎症因子及血管内皮因子的影响[J]. *中医药信息*, 2016, 33(1):46-49.

[14] 姚玉红, 吴霞, 郭莉阁. 益肾康颗粒对糖尿病肾病大鼠肝肾损伤的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(23):129-132.

[15] 董津含, 刘阳, 杨彬婕, 等. 益肾康颗粒对糖尿病大鼠尿转铁蛋白、尿微量白蛋白及肾比重的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(1):45-47.

[16] 袁常健. “补肾活血”法治疗糖尿病肾病的临床与实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.

[17] LIU X, LU J, LIU S, et al. Huangqi-Danshen decoction alleviates diabetic nephropathy in db/db mice by inhibiting PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(3):989-998.

[18] GOTTLIEB R A, PIPLANI H, SIN J, et al. At the heart of mitochondrial quality control: Many roads to the top [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8): 3791-3801.

[19] RASHEDINIA M, KHOSHNOUD M J, FAHLYAN B K, et al. Syringic acid: A potential natural compound for the management of renal oxidative stress and mitochondrial biogenesis in diabetic rats [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2021, 18(3):405-413.

[20] DAEHN I, BREM R, BARKAUSKAITE E, et al. 6-Thioguanine damages mitochondrial DNA and causes mitochondrial dysfunction in human cells [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(24):3941-3946.

[21] 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.

- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 田东. 葛根提取物对镉致糖尿病肾病小鼠保护作用的研究[D]. 西安: 陕西科技大学, 2019.
- [25] ZHANG T, CHI Y, KANG Y, et al. Resveratrol ameliorates podocyte damage in diabetic mice via SIRT1/PGC-1 $\alpha$  mediated attenuation of mitochondrial oxidative stress[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 5033-5043.
- [26] 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.
- [27] BAO L, CAI X, DAI X, et al. Grape seed proanthocyanidin extracts ameliorate podocyte injury by activating peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  in low-dose streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats[J]. *Food Funct*, 2014, 5(8):1872-1880.
- [28] GUO Y, RAN Z, ZHANG Y, et al. Marein ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting renal sodium glucose transporter 2 and activating the AMPK signaling pathway in db/db mice and high glucose-treated HK-2 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131:110684.
- [29] WONGMEKIAT O, LAILERD N, KOBROOB A, et al. Protective effects of purple rice husk against diabetic nephropathy by modulating PGC-1 $\alpha$ /SIRT3/SOD2 signaling and maintaining mitochondrial redox equilibrium in rats[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1224.
- [30] LIU P, PENG L, ZHANG H, et al. Tangshen formula attenuates diabetic nephropathy by promoting ABCA1-mediated renal cholesterol efflux in db/db mice[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:343.
- [31] 李小会, 贾国华, 王琦, 等. 通络益肾方对糖尿病肾病大鼠线粒体功能障碍的保护作用[J]. *中成药*, 2021, 43(2):475-480.
- [32] 贾国华. 通络益肾方对糖尿病肾病大鼠线粒体功能障碍的干预研究[D]. 西安: 陕西中医药大学, 2018.
- [33] 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.
- [34] 韩鹏勋. 2型糖尿病肾病中医体质证型及代谢特点和蒿甲醚干预的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [35] LUC K, SCHRAMM-LUC A, GUZIK T J, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(6):809-824.
- [36] 祁宏, 李智超, 史志强. 线粒体膜完整性对细胞命运的调控[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49(9): 1638-1647.
- [37] ALTAMIMI J Z, ALFARIS N A, AL-FARGA A M, et al. Curcumin reverses diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats by inhibition of PKC $\beta$ /p(66)Shc axis and activation of FOXO-3a[J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 87:108515.
- [38] 陆苗苗, 张慧光, 董墨妍, 等. 姜黄素对糖尿病肾病 NLRP3 炎性体活化的影响及机制研究[J]. *解剖科学进展*, 2018, 24(4):393-396.
- [39] SINGH J, CHAUDHARI B P, KAKKAR P. Baicalin and chrysin mixture imparts cyto-protection against methylglyoxal induced cytotoxicity and diabetic tubular injury by modulating RAGE, oxidative stress and inflammation [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 50:67-75.
- [40] WOO C Y, BAEK J Y, KIM A R, et al. Inhibition of ceramide accumulation in podocytes by myricoin prevents diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(4):581-591.
- [41] 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.
- [42] XIE R, ZHANG H, WANG X Z, et al. The protective effect of betulinic acid (BA) diabetic nephropathy on streptozotocin (STZ) -induced diabetic rats[J]. *Food Funct*, 2017, 8(1):299-306.
- [43] LI J, LI N, YAN S, et al. Liraglutide protects renal mesangial cells against hyperglycemia-mediated mitochondrial apoptosis by activating the ERK-Yap signaling pathway and upregulating Sirt3 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4):2849-2860.
- [44] ZHANG B, ZHANG X, ZHANG C, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> protects db/db mice against diabetic nephropathy via upregulation of Nrf2-mediated HO-1 expression [J]. *Molecules*, 2019, 24(2):247.
- [45] 邓文娟. 黄芪汤通过 AMPK/Nrf2 信号通路抑制氧化应激改善 C57 小鼠糖尿病肾病足细胞损伤[D]. 合

- 肥: 安徽医科大学, 2019.
- [46] ZHOU J, WANG T, WANG H, et al. Obacunone attenuates high glucose-induced oxidative damage in NRK-52E cells by inhibiting the activity of GSK-3 $\beta$  [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(1): 226-233.
- [47] QIAO C, YE W, LI S, et al. Icariin modulates mitochondrial function and apoptosis in high glucose-induced glomerular podocytes through G protein-coupled estrogen receptors [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 473:146-155.
- [48] WANG T, WEN X, ZHANG Z, et al. Phillyrin ameliorates diabetic nephropathy through the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  signalling pathway in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Hum Exp Toxicol*. 2021 Dec;40(12\_suppl):S487-S496.
- [49] TONG Y, CHUAN J, BAI L, et al. The protective effect of shikonin on renal tubular epithelial cell injury induced by high glucose [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98:701-708.
- [50] WEI J, WU H, ZHANG H, et al. Anthocyanins inhibit high glucose-induced renal tubular cell apoptosis caused by oxidative stress in db/db mice [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3):1608-1618.
- [51] 林小丁, 谢曦. 虾青素通过线粒体抑制高糖诱导的HBZY-1细胞凋亡 [J]. *海南大学学报:自然科学版*, 2019, 37(1):14-22.
- [52] 邓丹芳, 孙龙, 林腊梅, 等. 肾元颗粒通过线粒体介导平滑肌细胞凋亡对糖尿病肾病模型小鼠血管钙化的改善作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5): 2641-2646.
- [53] NI Z, TAO L, XIAOHUI X, et al. Polydatin impairs mitochondria fitness and ameliorates podocyte injury by suppressing Drp1 expression [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(10):2776-2787.
- [54] HUANG S, TAN M, GUO F, et al. *Nepeta angustifolia* C. Y. Wu improves renal injury in HFD/STZ-induced diabetic nephropathy and inhibits oxidative stress-induced apoptosis of mesangial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 255:112771.
- [55] 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.
- [56] XU G K, SUN C Y, QIN X Y, et al. Effects of ethanol extract of *Bombax ceiba* leaves and its main constituent mangiferin on diabetic nephropathy in mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(8):597-605.
- [57] XU J, KITADA M, OGURA Y, et al. Dapagliflozin restores impaired autophagy and suppresses inflammation in high glucose-treated HK-2 cells [J]. *Cells Basel*, 2021, 10(6):1457.
- [58] JIANG X S, CHEN X M, HUA W, et al. PINK1/Parkin mediated mitophagy ameliorates palmitic acid-induced apoptosis through reducing mitochondrial ROS production in podocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(4):954-961.
- [59] 韩晓瑜, 李嘉斌, 丁杰英, 等. 姜黄素对糖尿病肾病小鼠肾脏自噬及氧化应激的影响 [J]. *中成药*, 2021, 43(6):1598-1602.
- [60] 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.
- [61] 鲁玉梅. 甘松饮干预高糖诱导的小鼠肾足细胞和肾小管上皮细胞自噬-凋亡的分子机制研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2021.
- [62] WANG X, ZHAO L, AJAY A K, et al. Qiditangshen granules activate renal nutrient-sensing associated autophagy in db/db mice [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1224.
- [63] 孙敏, 顾俊菲, 封亮. 益气解毒方对糖尿病肾病大鼠肾小管上皮细胞线粒体自噬作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(2):109-114.
- [64] ZHONG Y, LUO R, LIU Q, et al. Jujuboside A ameliorates high fat diet and streptozotocin induced diabetic nephropathy via suppressing oxidative stress, apoptosis, and enhancing autophagy [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 159:112697.
- [65] SU J, GAO C, XIE L, et al. Astragaloside II ameliorated podocyte injury and mitochondrial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:638422.
- [66] KIM H, DUSABIMANA T, KIM S R, et al. Supplementation of *abelmoschus manihot* ameliorates diabetic nephropathy and hepatic steatosis by activating autophagy in mice [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1703.
- [67] KIM K, LEE E Y. Excessively enlarged mitochondria in the kidneys of diabetic nephropathy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5):741.
- [68] AUDZEYENKA I, BIERŻYŃSKA A, LAY A C. Podocyte bioenergetics in the development of diabetic nephropathy: The role of mitochondria [J]. *Endocrinology*, 2022, doi: 10.1210/endo/bqab234.

- [69] 傅亮. 从线粒体—内质网偶联角度探讨肾气丸对糖尿病肾病的干预作用[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [70] NI Z, TAO L, XIAOHUI X, et al. Polydatin impairs mitochondria fitness and ameliorates podocyte injury by suppressing Drp1 expression [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(10):2776-2787.
- [71] 李春花, 周磊. 白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(21):6114-6115.
- [72] 蒙向欣, 李辉远, 李娟, 等. 基于SIRT1/p53/Drp1轴探讨加味芪黄饮减轻糖尿病肾病线粒体损伤及胰岛素抵抗的机制[J]. *中华中医药学刊*, 2022:1-13.
- [73] 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.
- [74] GARBINCIUS J F, ELROD J W. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2):893-992.
- [75] NING B, GUO C, KONG A, et al. Calcium signaling mediates cell death and crosstalk with autophagy in kidney disease[J]. *Cells-Basel*, 2021, 10(11):3204.
- [76] SAXENA S, MATHUR A, KAKKAR P. Critical role of mitochondrial dysfunction and impaired mitophagy in diabetic nephropathy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11):19223-19236.
- [77] 刘莹. 2型糖尿病大鼠肾脏的钙稳态失衡、线粒体损伤及灵芝孢子粉的干预[D]. 佳木斯:佳木斯大学, 2008.
- [78] 梁金环, 杨晓晖, 赵利娜, 等. 养阴活血方药对糖尿病大鼠肾脏线粒体氧化应激损伤的影响[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(17):24-27.
- [79] ZHANG R, WANG X, GAO Q, et al. Taurine supplementation reverses diabetes-induced podocytes injury via modulation of the CSE/TRPC6 axis and improvement of mitochondrial function[J]. *Nephron*, 2020, 144(2):84-95.
- [80] 吴进. 固肾泄浊和络方通过干预calpain 10的蛋白表达改善高糖诱导下线粒体功能障碍介导的足细胞损伤[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
- [81] GUO H, CAO A, CHU S, et al. Astragaloside IV attenuates podocyte apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress through upregulating sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase 2 expression in diabetic nephropathy[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:500.
- [82] ZHONG Y, JIN C, HAN J, et al. Diosgenin protects against kidney injury and mitochondrial apoptosis induced by 3-MCPD through the regulation of ER stress, Ca<sup>2+</sup> homeostasis, and Bcl2 expression [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(15):e2001202.
- [83] LI T X, MAO J H, HUANG L, et al. Beneficial effects of Huaiqihuang on hyperglycemia-induced MPC5 podocyte dysfunction through the suppression of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1465-1471.

[责任编辑 张丰丰]