

足细胞自噬在糖尿病肾病中的机制 及中医药干预研究进展

王建盛¹, 俞姣蓉¹, 马小军², 王志刚², 杨霞², 李建军²

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 天水市中医医院, 甘肃 天水 741099)

摘要:糖尿病肾病(DKD)作为糖尿病最主要的微血管并发症之一,是导致慢性肾衰竭与终末期肾病的关键危险因素,已然严重影响了患者的身心健康。足细胞自噬是维持肾小球滤过屏障稳定的重要机制,在DKD的发生发展过程中扮演关键角色。研究表明,机体高糖环境会通过抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、沉默信息调节因子1(SIRT1)等促自噬信号通路,同时激活雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、核转录因子-κB(NF-κB)等抑制自噬的信号轴,致使足细胞自噬流受阻,有毒代谢产物大量蓄积,炎症反应持续加剧,最终引发肾小球滤过屏障破坏和蛋白尿,加速DKD的进展。近年来,中医药在DKD治疗领域的潜力备受关注,多项研究证实,中药复方如加味参芪地黄汤、解毒通络保肾方,以及中药单体如葛根素、金雀异黄素、绞股蓝总皂苷等,能够通过靶向调控足细胞自噬,改善DKD患者肾脏功能。文章系统探讨足细胞自噬在DKD中的调控作用及相关作用机制,同时分析近年来中药复方及单体调控足细胞自噬对DKD的治疗作用,旨在为DKD的创新治疗提供理论依据。

关键词:糖尿病肾病;足细胞自噬;中医药;信号通路;机制

中图分类号: R587.2

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.04.036

Mechanism of Podocyte Autophagy in Diabetic Nephropathy and the Progress of Chinese Medicine Intervention Research

WANG Jiansheng¹, YU Jiaorong¹, MA Xiaojun², WANG Zhigang², YANG Xia², LI Jianjun²

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Tianshui Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianshui 741099, Gansu, China)

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD), as one of the most important microvascular complications of diabetes mellitus, is a key risk factor leading to chronic renal failure and end-stage renal disease, which has seriously affected the physical and mental health of patients. Podocyte autophagy is an important mechanism to maintain the stability of glomerular filtration barrier and plays a key role in the development of DKD. Studies have shown that a high glucose environment inhibits pro-autophagic signaling pathways such as adenylyate-activated protein kinase (AMPK) and silencing information regulator 1 (SIRT1), and activates signaling axes that inhibit autophagy such as rapamycin-targeted protein (mTOR) and nuclear transcription factor-κB (NF-κB), which results in the blockage of autophagy in the pedicle cells, the accumulation of a large number of toxic metabolites, and the continual intensification of inflammatory responses. As a result, the autophagy flow of podocytes is blocked, toxic metabolites accumulate in large quantities, and the inflammatory reaction continues to intensify, which ultimately triggers the destruction of the glomerular filtration barrier and proteinuria, accelerating the progress of DKD. In this paper, we systematically discuss the regulation of foot cell autophagy in DKD and the related mechanism of action, and also analyze the therapeutic effects of traditional Chinese medicine combinations and monomers regulating foot cell autophagy on DKD in recent years, aiming to provide theoretical basis for the innovative treatment of DKD.

Keywords: diabetic kidney disease; foot cell autophagy; traditional Chinese medicine; signaling pathway; mechanism

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最常见的并发症之一,是我国慢性肾脏病的主要原因。预计到2040年,全球将有超过6亿人患有糖尿病,其中30%~40%的人将会患DKD^[1-2]。DKD是终末期肾病(ESRD)的最常见原因,慢性肾病是导致2型糖尿病患者死亡的主要原因^[3]。研究表明,DKD的发病与足细胞、肾小管上皮细胞等肾脏细胞的异常自噬密不可分^[4]。足细胞作为肾小球

滤过屏障的核心成分,其自噬活性显著高于其他肾细胞类型^[5],但DKD持续高糖环境会抑制自噬关键通路,导致自噬流阻滞及溶酶体降解功能障碍。这种自噬失衡使受损线粒体、异常蛋白聚合物等毒性物质持续累积,诱发足细胞骨架重构、脱落及凋亡,最终加速肾小球硬化进程^[6-7]。机体处于疾病状态时,适度激活足细胞自噬,有利于保护细胞,改善DKD进展^[8]。目前,西医治疗DKD的临床疗效仍存

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(25JRRE013);甘肃省中医药管理局高水平重点课程项目(GZKZ-2024-39)

作者简介:王建盛(2000-),男,甘肃张掖人,硕士在读,研究方向:中医药防治内分泌及代谢性疾病。

通讯作者:马小军(1971-),男,甘肃天水人,教授、主任医师,硕士研究生导师,硕士,研究方向:中医药防治内分泌及代谢性疾病。

瓶颈,不能有效阻止DKD的病情发展,而中医药具有多通路、多靶点、疗效广等优势,在DKD治疗中表现出显著的疗效。因此,本文将探讨足细胞自噬诱导DKD所介导的关键信号通路,并且探讨中药单体及复方靶向调控相关信号通路防治DKD的作用,旨在为临床药物治疗DKD提供新的策略。

1 自噬的概述

自噬是细胞通过溶酶体途径降解受损组分以维持稳态的关键机制,其核心功能包括回收代谢底物、清除异常蛋白及调控应激适应^[9]。哺乳动物自噬系统依据底物递送方式分为三类:巨自噬通过双膜自噬体包裹胞质成分^[10];微自噬依赖溶酶体膜内陷直接吞噬底物^[11];而分子伴侣介导型自噬则由HSC70识别含KFERQ基序的靶蛋白,经LAMP-2A受体跨溶酶体膜转运^[12]。自噬过程以LC3蛋白动态修饰为关键标志:ATG4介导LC3前体加工为胞质LC3-I,经ATG7/ATG3脂质化形成膜结合型LC3-II,其丰度与自噬体数量正相关^[13-14]。自噬体形成始于营养匮乏或雷帕霉素诱导的mTOR激酶失活,触发吞噬泡组装位点(PAS)的建立,随后由含BECN1和VPS34的Ⅲ型PI3K复合物驱动膜成核,并通过ATG12-ATG5-ATG16L1复合体介导膜延伸,最终形成成熟自噬体^[15-18]。该通路可被缺氧、氧化应激及TNF- α /IFN- α 等细胞因子激活,通过选择性降解机制参与肿瘤免疫逃逸、神经退行性疾病及代谢紊乱等病理进程^[19-20]。

2 足细胞自噬

足细胞即肾小囊脏层上皮细胞,作为肾小球滤过系统的核心组分,是高度特化的不可逆分化细胞,足细胞凭借特有的足突结构,永久性嵌合于肾小球基底膜外侧表面,形成不可替代的分子筛结构^[1]。足细胞的病变既存在自噬活性抑制引发的代谢调控失能,又表现为细胞体积肥大、上皮-间充质转化(EMT)及程序性死亡等结构畸变^[2]。足细胞自噬改变既是糖尿病肾病的重要发病机制之一^[3],又是糖尿病肾病蛋白尿病理进程的核心驱动机制^[4-5]。研究表明,机体高糖环境通过抑制足细胞自噬流,加速晚期糖基化终产物(AGEs)蓄积,进而驱动蛋白尿进展^[3]。此外,足细胞自噬活性下降,导致细胞器中受损蛋白及细胞毒性产物清除障碍,加重肾损伤^[6]。在DKD中,足细胞自噬异常又可引起肾小管上皮细胞凋亡、坏死以及炎症反应,导致肾小管上皮细胞萎缩,引起不可逆的肾小球损伤。因此,适当激活足细胞自噬,可有效预防DKD进展^[7]。

3 足细胞自噬与糖尿病肾病

足细胞自噬失衡是DKD进展的核心病理环节,其通过炎性介质释放、滤过屏障破坏及能量代谢紊乱驱动肾功能恶化^[26]。DKD早期高糖环境可诱导足细胞自噬代偿性增强,表现为自噬通量短暂升高^[27],但随病程进展,AGEs异常蓄积通过溶酶体膜透化、自噬体形成障碍等途径抑制自噬活性^[28-29]。AGEs介导的自噬缺陷导致Beclin-1、Atg12及LC3-II/I表达下调,并引发p62等毒性底物堆积,形成“自噬抑制-底物蓄积”恶性循环,最终诱发足细胞凋亡及足突结构崩解^[30-31]。关键信号通路在高糖状态下呈现动态失衡:①mTOR通路:DKD中mTORC1异

常活化通过磷酸化ULK1/ATG13复合体阻断自噬起始,抑制足细胞损伤修复^[32];②AMPK通路:高糖通过抑制AMPK活性削弱其介导的ULK1激活及能量稳态调控功能,加剧足细胞自噬流阻滞^[33];③SIRT1通路:SIRT1作为代谢感知器,其表达下降导致FoxO3去乙酰化障碍,抑制自噬相关基因转录^[34]。此外,NF- κ B信号通路激活,不仅抑制足细胞自噬水平,还会促使足细胞发生炎症反应^[35]。靶向上述通路可恢复足细胞自噬稳态,为DKD治疗提供新策略。

4 介导DKD足细胞自噬相关的信号通路

4.1 AMPK信号通路

AMP活化蛋白激酶(AMPK)是一种异源三聚体蛋白,由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成^[36]。AMPK作为细胞对能量耗尽条件反应和维持能量稳态的重要介质,对自噬有正向调节作用^[37]。在高葡萄糖的刺激下,AMPK活性受到抑制,降低了足细胞、HK-2和人肾小球内皮细胞(HGEC)中的自噬活性,同时增加了细胞毒性和细胞凋亡^[33]。AMPK通过双重机制激活自噬进程:一方面直接磷酸化ULK1及VPS34复合体中的核心自噬蛋白,另一方面通过调控下游FOXO3、TFEB转录因子间接激活自噬^[38]。AMPK可抑制mTORC1活性,并通过TSC1/2-Rheb信号通路或Raptor相关调节蛋白的磷酸化诱导自噬^[32]。因此,AMPK信号通路在DKD发病和进展中至关重要。

4.2 mTOR信号通路

mTOR是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在细胞生长、增殖、自噬中起重要作用。mTOR存在两种不同结构和功能的复合物,即mTORC1和mTORC2。mTORC1对雷帕霉素敏感,其mTORC1信号通路与DKD的发病机制研究较广,主要参与细胞生长发育、增殖、凋亡、代谢、自噬等调节,目前雷帕霉素是研究mTOR抑制剂改善DKD的主要靶点^[39]。mTORC2对雷帕霉素不敏感,则通过激活PKC负责细胞骨架的塑建^[40]。mTOR激活可对下游效应器p70S6K激酶、翻译抑制蛋白4E-BP1磷酸化,进而抑制自噬水平^[41]。上游信号分子PI3K-Akt-TSC1/2-Rheb-mTORC1通过蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)磷酸化激活mTOR,抑制自噬活性^[42-43]。此外,AMPK还能通过磷酸化骨架蛋白Raptor直接抑制mTOR^[44]。研究发现^[45],雷帕霉素抑制mTOR活性,增加表达LC3的足细胞数量,促进足细胞自噬,并改善糖尿病小鼠的肾损伤。综上所述,足细胞中的mTOR激活是DKD发生和发展的关键原因。

4.3 SIRT1信号通路

SIRT1是一种高度保守的NAD⁺依赖性Ⅲ组蛋白脱乙酰酶,在自噬中起正向调节作用,在DKD等代谢性疾病的发病机制中起着重要作用^[34]。在高血糖情况下,SIRT1表达受限,进而促进细胞凋亡及氧化应激反应^[46]。Sirt1作为自噬调控的关键因子,主要通过介导Atg5、Atg7、Atg8等自噬相关蛋白及FoxO3转录因子的去乙酰化,驱动自噬体生成并增强自噬活性^[47]。其中,SIRT1介导FoxO3转录因子的去乙酰化作用在自噬调控中具有核心地位^[48]。此外,SIRT1信号通路还参与了机体炎症反应、线粒体代谢、能量稳态等生理病理过程^[49]。因此,SIRT1

通路在DKD足细胞自噬中起着关键的调节作用。

4.4 核转录因子- κ B (NF- κ B)信号通路

NF- κ B作为关键转录调控因子,不仅参与机体细胞增殖、分化、炎症反应与免疫调控等生命活动^[50],而且与细胞自噬也密不可分。研究显示,肾小管上皮细胞中ATG5基因缺失,抑制NF- κ B通路可上调自噬标志物LC3和Beclin-1的表达,进而增强

自噬水平^[30,51]。在机体高血糖条件下,NF- κ B信号通路处于激活状态,上调炎症因子TNF- α 及IL-6的表达,抑制足细胞自噬,加重足细胞炎症反应^[35]。此外,NF- κ B信号通路的异常活跃,抑制ATG5及LC3-II表达,激活mTOR通路,抑制足细胞自噬的启动,同时导致自噬底物p62的异常累积^[52]。故此,抑制NF- κ B信号通路可延缓DKD的进展。见图1。

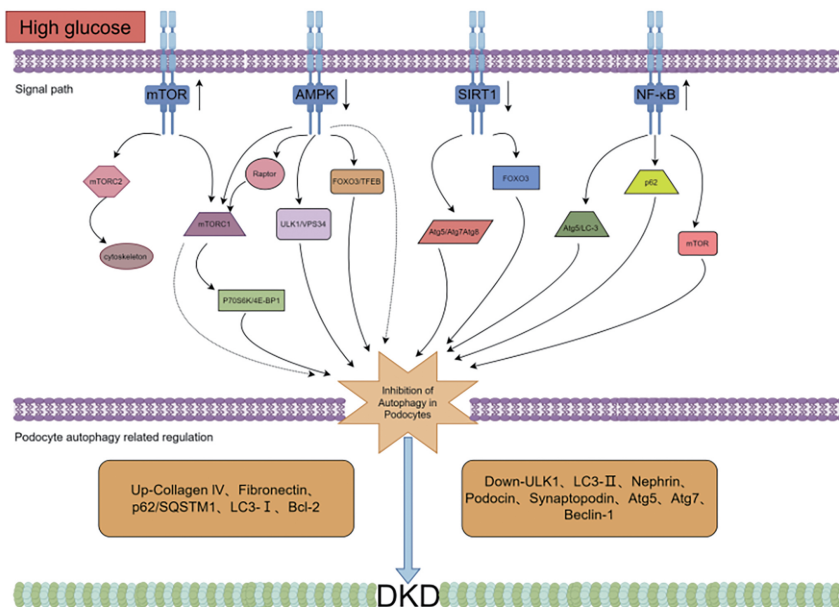


图1 DKD足细胞自噬调控信号通路图

Fig. 1 Diagram of autophagy-regulated signalling pathways in DKD podocytes

5 中医药调控足细胞自噬防治DKD

DKD归属于中医学“水肿”“消渴”“肾劳”等范畴,“本虚标实”“虚实夹杂”为其基本病机特点。“本虚”具有明显的阶段性特征,临床多从气阴两虚、脾肾亏虚、肾精亏虚等辨证,病程日久波及多脏腑、经络,所涉及脏腑以肝、脾、肾为主^[53],在“本虚”前提下产生的湿、痰、瘀、毒诸多病理产物为“标实”,加剧疾病进展^[54]。治疗以滋补肝肾、健脾固肾、益气养阴、利水消肿、滋阴补阳等法为主^[55]。研究显示,中药复方及单体通过调节信号通路调控足细胞自噬,有效缓解肾损伤,改善DKD进程。

5.1 复方

五桑饮(WSY)由桑寄生、桑椹、桑枝、桑白皮、桑螵蛸、白术、防风组成,具有益肾健脾、活血化瘀的功效。徐震宇发现^[56],WST能促进Beclin-1和p62的mRNA表达水平,增强肾皮质中SIRT1蛋白表达,并抑制氧化应激反应,且SIRT1通过去乙酰化其上游激酶LKB1来激活并磷酸化AMP活化蛋白激酶(AMPK),激活足细胞自噬,抑制高糖诱导的足细胞损伤、凋亡。提示WSY通过激活SIRT1/AMPK信号通路修复足细胞自噬改善DKD。

大黄糖络丸(DHTL)由生大黄、黄连、黄芩、葛根、三七、西洋参、干姜组成,是大黄黄连泻心汤化裁而来,具有清热泻浊、化瘀通络的功效。苏蓓蓓^[57]发现,DHTL可上调p-AMPK水平,增强对mTOR的抑制,进一步抑制p-ULK1,上调足细胞连接处的Nephrin、Podocin表达,增强足细胞自噬活性,保护肾小球足细胞,改善DKD小鼠肾功能和肾损伤。表

明DHTL可通过AMPK/mTOR/ULK1信号通路修复足细胞自噬改善DKD。

抵当汤(DDT)出自《伤寒论》,由水蛭、虻虫、桃仁、大黄组成,具有“化瘀通络”的功效,主治下焦蓄血证。张可敬^[58]发现,DDT可抑制PI3K的激活,减弱Akt磷酸化,并抑制其下游包括mTOR在内的多种底物,mTORC1作为mTOR在细胞内的主要存在形式,下调p-mTORC1并加强ULK1复合体,从而启动自噬,延缓DN进展,保护肾功能。提示DDT抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路可防治DKD。

西红康(XHK)由女贞子、黄芪、太子参、制大黄、枸杞子、红景天、水蛭、红花组成,具有益气养阴、化瘀通络之功。研究发现^[59],XHK可下调p62蛋白表达,上调LC3 II/I、Synaptopodin表达,抑制氧化应激,修复足细胞损伤,维持足细胞结构和功能稳定。并且减少PI3K、p-Akt、p-mTOR蛋白及mRNA表达,增强足细胞自噬,改善足细胞功能障碍,减轻肾脏病理损伤。表明XHK可抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路改善DKD。

加味参芪地黄汤(SQDH)是由黄芪、党参、熟地、生地、山药、山茱萸、丹皮、茯苓、泽泻、枸杞、菟丝子、当归、地龙、桃仁组成,具有益气健脾补肾,活血通络的功效。程楚楚^[60]发现,SQDH可升高肾脏自噬标志蛋白Atg5、LC3的表达,增加自噬通量,减少足细胞丢失,并且抑制了miR21靶向介导的Akt/mTOR信号通路,以提高DKD大鼠的足细胞自噬活性,增加肾小球滤过功能,延缓DKD发生发展。提示SQDH可以通过抑制miR21介导Akt/mTOR信号

通路改善DKD。

解毒通络保肾方(JDTLBS)由酒大黄、黄芪、石韦、芡实、丹参、生晒参、山萸肉、萹藨、水蛭组成。闫冠池^[61]发现, JDTLBS可增加足细胞标志蛋白Podocin、WT-1、Atg5的表达,提高LC3-II/LC3-I比值,降低p62蛋白表达,降低ROS含量及细胞凋亡率,改善足细胞微细骨架结构,并且增加SIRT1、FoxO1蛋白表达,抑制FoxO1乙酰化,促进自噬生成,增加自噬通量,减轻足细胞损伤。表明JDTLBS可调控SIRT1/FoxO1信号通路改善DKD进展。

水陆地黄胶囊(SLDH)以《医学心悟》的六味地黄汤为基础加减化裁而来,由生黄芪、熟地黄、山药、山萸肉、泽泻、茯苓、丹皮、丹参、芡实和金樱子10味药物组成,具有益气养阴、活血化瘀的功效。王惠玲^[62]发现, SLDH可上调糖尿病肾病大鼠肾脏组织中Beclin-1、LC3 II/I、LKB1、AMPK/AMPK、SIRT1蛋白的表达,促进足细胞自噬活性,改善肌酐、尿素氮,减少尿蛋白。表明SLDH可通过激活LKB1/AMPK/SIRT1信号通路,增强足细胞自噬和恢复肾小球滤过屏障功能,改善DKD。

糖肾煎(TSJ)由生黄芪、太子参、五味子、生地黄、山药、山茱萸、茯苓、丹皮、赤芍、三七组成。牛晓静等^[63]研究发现, TSJ可降低大鼠肾组织MDA水平,升高SOD及T-AOC水平,改善糖尿病肾病大鼠氧化应激损伤,增强肾组织自我修复能力,恢复大鼠足细胞功能,改善效果呈剂量依赖趋势,并且发现肾组织p-mTOR/mTOR、p-P70S6K/P70S6K水平显著降低,增强足细胞自噬,修复大鼠肾足细胞损伤,改善肾功能。提示TSJ降低mTOR/P70S6K通路调节足细胞自噬水平,改善DKD。

甘松饮(GSY)由甘松、木香、小茴香、枸杞、菟丝子、芦荟、人参、肉苁蓉、丁香、沉香、松茸、大黄、红花组成。研究表明^[64], GSY抑制肾足细胞中p62的表达,上调LC3的表达,进而激活足细胞自噬,修复自噬缺陷。并且发现足细胞内TSC1蛋白表达活跃,抑制mTOR表达,进而促使Atg5表达以及LC3-I向LC3-II的转化,提高自噬水平,改善DKD。提示GSY可激活TSC1/mTOR/Atg5信号通路改善DKD。

益肾颗粒(YSKL)由黄芪、生地黄、山萸肉、茯苓、太子参、薏苡仁组成,具有益气养阴、活血利水的功效。杜华^[65]发现, YSKL可抑制小鼠足细胞中desmin、Caspase-3蛋白,减少足细胞凋亡,保护足细胞骨架,并且通过激活MALAT1表达,从而抑制mTOR活性,上调足细胞自噬水平,延缓肾小球硬化,减轻DKD肾组织病理损伤。表明YSKL通过激活MALAT1/mTOR信号通路改善DKD进展。

丹蛭降糖胶囊(DZJT)由水蛭、牡丹皮、太子参、泽泻、菟丝子和生地黄组成,由六味地黄丸化裁而来。研究发现^[66], DZJT上调肾小球内Nephrin、Beclin1、LC3蛋白的表达,增强细胞自噬活性,减轻足细胞坏死,并且抑制mTOR/S6K1信号通路,从而促进足细胞的自噬,减轻DKD大鼠蛋白尿和肾小球足细胞损伤。表明DZJT可通过抑制mTOR/S6K1信号通路减轻DKD。

黄芪汤(HQT)源自《仁斋直指方论》,全方由黄芪、茯苓、瓜蒌根、五味子、麦冬、生地黄以及炙甘

草组成。单翔宇^[67]研究证实, HQT激活AMPK表达,下调mTOR的表达,进而激活其下游的自噬信号通路,使糖尿病肾病小鼠体内自噬相关蛋白ULK1、Beclin-1、LC3 II表达,抑制p62、p-mTOR蛋白表达,提升足细胞自噬水平,缓解肾脏炎症,缓解DKD病情发展。提示HQT可通过AMPK/mTOR信号通路缓解DKD。

祛风补肾方(QFBS)由蝉蜕、僵蚕粉、黄芪、杜仲、丹参、葛根、积雪草、山萸肉、姜黄、牛蒡子、制大黄组成。研究发现^[68], QFBS可促进足细胞特异性蛋白Podocin、Nephrin以及自噬相关蛋白Beclin-1的表达,并且QFBS组比高糖模型组中P-AMPK/AMPK的比值增高,而P-mTOR/mTOR比值下降,激活足细胞自噬,减少足细胞损伤,减少尿蛋白,改善DKD肾功能。表明QFBS可调控AMPK/mTOR信号通路促进足细胞自噬,改善足细胞损伤。

芪蛭降糖胶囊(QZJT)由黄芪、水蛭、黄精组成。研究发现^[69], QZJT降低db/db小鼠足细胞内beclin-1蛋白表达以及LC3 II/LC3 I的比值,抑制PI3K/AKT信号通路,降低mTOR的活性,增加自噬体数量,激活自噬水平,改善蛋白尿和肾小球硬化,恢复DKD肾功能。表明QZJT可通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路来增强足细胞自噬,改善DKD。

益气解毒化瘀汤(YQJDHY)由黄芪、葛根、黄芩、黄连、三棱、姜黄和桑叶组成。研究表明^[70], YQJDHY通过激活AMPK通路,同时抑制PI3K/Akt和mTOR通路,增强足细胞自噬水平,减轻足细胞耗竭和形态损伤,有效改善DKD肾功能并减轻肾脏病理损伤。提示YQJDHY调节PI3K/Akt和AMPK通路的活性进一步抑制mTOR通路并促进自噬,从而改善足细胞损伤,保护肾功能。见表1。

5.2 中药单体及化合物

5.2.1 黄酮类化合物

葛根素作为葛根核心活性成分,属异黄酮类化合物,具有改善微循环、调节糖脂代谢的药理作用,其作用机制涉及抗氧化应激反应、抑制细胞凋亡及调控炎症因子表达等多靶点干预路径。陈亚巍等^[71]研究发现, HG组足细胞Beclin-1表达较NG组下调,足细胞p62的表达较NG组上调, SIRT1/FoxO3自噬通路受到抑制,而应用葛根素后可使Beclin-1表达上调, p62的表达下调, SIRT1/FoxO3自噬通路恢复,逆转高糖条件下足细胞自噬的抑制作用,有效改善DKD。表明葛根有效缓解DKD与调控SIRT1/FoxO3信号通路有关。

汉黄芩素是传统中草药黄芩的有效成分之一,具有抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡、抗肿瘤等多种生物学活性。研究发现^[72], 汉黄芩素能缓解高糖诱导的Bcl-2抑制,减少细胞中Bax和Caspase3表达,且抑制ROS的产生会减少NF- κ B转录因子的表达,从而下调一氧化氮和各种促炎性细胞因子的产生,减轻肾组织的炎症反应,上调足细胞自噬,恢复足细胞自噬小体的形成。提示汉黄芩素可通过调节NF- κ B信号通路促进足细胞自噬,改善DKD。

紫苏叶(Perilla frutescens)又名白苏、赤苏、红苏、香苏等,性味辛温,入脾肺二经,具有解表、理气、散寒等功效。紫苏叶含多种化学成分,如酚酸类化

表1 中药复方干预足细胞自噬治疗DKD
Table 1 Chinese herbal compound intervenes in foot cell autophagy for DKD treatment

中药复方	模型	相关蛋白、调节因子的表达	信号通路	文献
五桑饮	SPF级SD大鼠	Beclin-1 ↑、p62 ↑、SIRT1/AMPK 信号通路 ↑	SIRT1/AMPK	[56]
大黄糖络丸	SPF级db/db小鼠	AMPK ↑、mTOR ↓、ULK1 ↓、Nephrin ↑、Podocin ↑	AMPK/mTOR/ULK1	[57]
抵当汤	SD大鼠	PI3K ↓、Akt ↓、mTOR ↓、mTORC1 ↓、ULK1 ↑	PI3K/Akt/mTOR	[58]
西红康	SPF级SD大鼠	P62 ↓、LC3 II / I ↑、Synaptopodin ↑、PI3K ↓、p-Akt ↓、p-mTOR ↓	PI3K/Akt/mTOR	[59]
加味参芪地黄汤	SD大鼠	Atg5 ↑、LC3 ↑、miR21 ↓、Akt/mTOR ↓	Akt/mTOR	[60]
解毒通络保肾方	小鼠肾足细胞(MPC-5)	Podocin ↑、WT-1 ↑、Atg5 ↑、LC3- II /LC3-I ↑、p62 ↓、SIRT1 ↑、FoxO1 ↑	SIRT1/FoxO1	[61]
水陆地黄胶囊	SD大鼠	Beclin-1 ↑、LC3 II / I ↑、LKB1 ↑、AMPK/AMPK ↑、SIRT1 ↑	LKB1/AMPK/SIRT1	[62]
糖肾煎	SD大鼠	MDA ↓、SOD ↑、T-AOC ↑、p-mTOR/mTOR ↓、p-P70S6K/P70S6K ↓	mTOR/P70S6K	[63]
甘松饮	SD大鼠	p62 ↓、LC3 ↑、TSC1 ↑、mTOR ↓、Atg5 ↑	TSC1/mTOR/Atg5	[64]
益肾颗粒	SPF级SD大鼠	desmin ↓、Caspase-3 ↓、MALAT1 ↑、mTOR ↓	MALAT1/mTOR	[65]
丹蛭降糖胶囊	SPF级Wistar大鼠和GK大鼠	Nephrin ↑、Beclin1 ↑、LC3 ↑、mTOR/S6K1 ↓	mTOR/S6K1	[66]
黄芪汤	ApoE ^{-/-} 小鼠	AMPK ↑、mTOR ↓、ULK1 ↑、Beclin-1 ↑、LC3 II ↑、p62 ↓、p-mTOR ↓	AMPK/mTOR	[67]
祛风补肾方	SD大鼠	Podocin ↑、Nephrin ↑、Beclin-1 ↑、P-AMPK/AMPK ↑、P-mTOR/mTOR ↓	AMPK/mTOR	[68]
芪蛭降糖胶囊	db/db小鼠	beclin-1 ↓、C3 II/LC3 I ↓、PI3K/AKT ↓、mTOR ↓	PI3K/AKT/mTOR	[69]
益气解毒化痰汤	SD大鼠	AMPK ↑、PI3K/Akt ↓、mTOR ↓	PI3K/Akt、AMPK/mTOR	[70]

合物、花青素类、黄酮类化合物及微量元素等^[73]。紫苏叶提取物对2型糖尿病大鼠具有缓解胰岛素抵抗、减轻肝损伤、抗炎及抗氧化效应等多重作用^[74]。薛剑^[75]发现,紫苏叶提取物可以显著上调DKD模型大鼠肾脏样本中Sesn2的表达,引起下游的AMPK磷酸化并抑制mTOR的磷酸化,从而激活自噬途径,清除受损细胞器,保护足细胞,改善DKD模型大鼠的肾脏功能。表明紫苏叶提取物通过AMPK/mTOR信号通路改善DKD肾脏功能。

金雀异黄素(GEN)是从大豆中提取的异黄酮类成分。研究发现^[76],GEN下调TLRs/NF-κB信号通路中两个关键因子MyD88及TRIF的表达,使nephrin表达上调,抑制炎症因子IL-1及MCP-1的分泌,从而激活足细胞自噬,减轻足细胞炎症损伤,发挥高糖环境下肾脏保护作用。提示GEN通过抑制TLRs/NF-κB信号通路有效改善DKD。

5.2.2 萜类化合物

雷公藤甲素和雷公藤乙素均为雷公藤的主要提取物。雷公藤具有抑制炎症因子的分泌,抑制氧化应激作用^[77]。任凌燕^[78]发现,雷公藤甲素可抑制TLR/NF-κB信号通路相关因子表达,增强Nephrin、Podocin蛋白表达,增强细胞自噬功能,减轻炎症反应和足细胞损伤从而改善DKD。张磊^[79]发现,给予雷公藤乙素干预后,糖尿病小鼠体内Podocin、Nephrin、mTOR蛋白表达增强,p62蛋白表达下降,上调GLUT-1表达,激活自噬活性,减轻DKD足细胞损伤,改善免疫功能,并能够调节糖代谢。表明雷公藤甲素和雷公藤乙素分别通过TLR/NF-κB信号通路和mTOR信号通路保护DKD肾功能。

苦参碱(Matrin, MT)源自于蒙古族传统中草药苦参的生物活性成分,是天然存在的生物碱。有

研究表明MT具有降血糖和治疗糖尿病并发症的优势^[80]。冯晓卉^[81]发现,在DKD细胞模型中加入MT,p62的表达下降,LC3 II的水平及Beclin-1的表达量上调,抑制DKD中PI3K/Akt通路的活性,进而抑制mTOR通路的活性并最终促进足细胞自噬,减少足细胞凋亡。表明MT可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路延缓DKD进展。

绞股蓝有“南方人参”的美誉,绞股蓝总皂苷(Gypenosides, Gps)是从中分离的80余种皂苷总称。傅丹青^[82]发现,Gps干预的小鼠肾脏足细胞中LC3与Beclin-1表达增加,而SQSTM1/P62表达降低,抑制了mTOR/4EBP1/P70S6K信号通路,重建高糖刺激引起的自噬功能损伤,促进足细胞自噬、保护足细胞作用。表明Gps通过抑制mTOR/4EBP1/P70S6K信号通路保护DKD。

5.2.3 酚类化合物

姜黄素(curcumin)是从姜科黄属植物姜黄的根茎中提取的一种多酚类有效成分。具有抗炎抗氧化、抗肿瘤等多种作用^[83],应用前景广泛。聂春迎^[84]发现,姜黄素干预小鼠肾足细胞,诱导ROS产生,促进LC3 I向LC3 II转化,增强了LC3B、Beclin-1等自噬蛋白的表达,通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路激活足细胞自噬,且改善自噬活动的程度与姜黄素剂量成正比。表明姜黄素抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路可改善DKD。

5.2.4 多糖类化合物

黄芪多糖(APS)是从黄芪中提取的天然活性成分,具有抗高血压和抗氧化特性。研究发现^[85],APS可增强DKD大鼠足细胞中podocin和nephrin的表达,增加足细胞活力,减少细胞凋亡,并且APS通过激活SIRT1/FoxO1通路上调了足细胞中高葡萄糖

介导的自噬表达,激活足细胞自噬,抑制肾脏炎症和氧化应激,改善DKD大鼠肾损。表明APS可通过激活SIRT1/FoxO1信号通路起到对DKD肾脏保护作用。

5.2.5 其他

小檗碱(berberine, BBR)是从中药黄连中分离的一种生物碱,属于季铵型异喹啉类生物碱,具有包括抗炎抗氧化、抗糖尿病和降血脂等多种药理活性^[86]。研究发现^[87], BBR可干预凋亡蛋白cleaved Caspase-3及足细胞损伤蛋白desmin的表达,并且抑制mTOR的磷酸化水平会引起两个下游靶标P70S6K和4EBP1的磷酸化水平下调,上调肾脏足细

胞自噬水平减少凋亡,发挥肾脏保护作用。表明BBR通过抑制mTOR/P70S6K/4EBP1信号通路发挥改善DKD的作用。小檗碱又名黄连素。另有研究发现^[88],经黄连素治疗后足细胞特异性蛋白Nephrin、Podocin表达上升,同时自噬相关蛋白P-ULK1/ULK1比值增加,说明黄连素激活了足细胞自噬,减少了足细胞损伤,并且黄连素组较高糖组P-AMPK表达增加,P-mTOR表达降低,同时自噬增强,足细胞损伤的表现得到有效改善。说明黄连素通过激活AMPK/mTOR信号通路改善足细胞损伤,从而改善DKD。见表2。

表2 中药单体及化合物干预足细胞自噬治疗DKD

Table 2 Chinese herbal monomers and compounds interfering with podocyte autophagy in the treatment of DKD

中药单体类别	有效成分	模型	相关蛋白、调节因子的表达	信号通路	文献
黄酮类化合物	葛根素	大鼠肾足细胞BNCC338697	Beclin-1 ↑、p62 ↓、SIRT1/FoxO3 ↑	SIRT1/FoxO3	[71]
	汉黄芩素	C57/BL小鼠	Bcl-2 ↑、Bax ↓、Caspase3 ↓、ROS ↓、NF-κB ↓、NF-κB ↓	NF-κB	[72]
	紫苏叶提取物	SD大鼠	Sesn2 ↑、AMPK ↑、mTOR ↓	AMPK/mTOR	[75]
	金雀异黄素	小鼠足细胞	MyD88 ↓、TRIF ↓、nephrin ↑、IL-1 ↓、MCP-1 ↓、TLRs/NF-κB ↓	TLRs/NF-κB	[76]
萜类化合物	雷公藤甲素	BKS-db/db小鼠	Nephrin ↑、Podocin ↑、TLR/NF-κB ↓	TLR/NF-κB	[78]
	雷公藤乙素	小鼠肾足细胞系MPC5	Podocin ↑、Nephrin ↑、mTOR ↑、p62 ↓、GLUT-1 ↑	mTOR	[79]
	苦参碱	C57小鼠及MPC5小鼠肾足细胞	p62 ↓、LC3II ↑、Beclin-1 ↑、PI3K/Akt ↓、mTOR ↓	PI3K/Akt/mTOR	[81]
	绞股蓝总皂苷	小鼠肾脏足细胞MPC-5	LC3 ↑、Beclin-1 ↑、SQSTM1/P62 ↓、mTOR/4EBP1/P70S6K ↓	mTOR/4EBP1/P70S6K	[82]
酚类化合物	姜黄素	小鼠肾足细胞株(MPC5)	ROS ↑、LC3I向LC3II转化 ↑、LC3B ↑、Beclin-1 ↑、PI3K/Akt/mTOR ↓	PI3K/Akt/mTOR	[84]
多糖类化合物	黄芪多糖	DN大鼠	podocin ↑、nephrin ↑、SIRT1/FoxO1 ↑	SIRT1/FoxO1	[85]
其他	小檗碱	SD大鼠	cleaved Caspase-3 ↓、desmin ↓、mTOR/P70S6K/4EBP1 ↓	mTOR/P70S6K/4EBP1	[87]
	黄连素	小鼠足细胞	Nephrin ↑、Podocin ↑、P-ULK1/ULK1 ↑、AMPK/mTOR ↑	AMPK/mTOR	[88]

6 总结与展望

糖尿病肾病的核心病理机制之一为足细胞自噬功能障碍。高糖环境通过激活mTOR通路抑制自噬起始,同时干扰AMPK通路及Sirt1通路导致自噬溶酶体清除能力下降,加剧足细胞损伤。此外,NF-κB通路的异常激活不仅引发炎症因子,还可通过交叉对话抑制自噬相关基因表达,形成“炎症-自噬失衡”的恶性循环。近年来研究发现,中药单体及复方可通过抑制mTORC1磷酸化,解除其对自噬体形成的抑制;激活AMPK/SIRT1信号,增强细胞能量代谢与自噬流完整性;阻断NF-κB核转位,减轻炎症对自噬的干扰等多条途径,共同修复足细胞自噬稳态,延缓肾小球基底膜增厚及蛋白尿进展。尽管中医药在调控足细胞自噬中展现出多通路协同优势,但其机制研究与临床应用仍存在以下关键问题:①通路靶向特异性不足,中药抗炎成分(如汉黄芩素)虽能抑制NF-κB,但其对自噬的间接调控缺乏量化证据,且过度抑制NF-κB可能削弱天然免疫防御功能。②多通路交互网络研究薄弱,现有研究多局限于单一通路机制验证,而mTOR-AMPK-SIRT1-NF-κB之间存在复杂的信号交叉研究匮乏,如AMPK通

过抑制mTOR间接调控自噬,SIRT1通过去乙酰化NF-κB调控炎症。中药复方的多成分可能同时作用于多个节点,但现有技术手段难以精准解析其“成分-通路-效应”的动态网络,导致机制阐释碎片化。③临床转化证据链不完整,动物实验多采用急性高糖模型,无法模拟DKD患者慢性病程中的自噬适应性变化,且缺乏针对不同DKD分期的差异化干预策略,并且临床研究以小样本观察性试验为主,缺乏多中心随机对照试验(RCT)验证中药调控自噬通路的长期疗效及安全性。

参考文献

- [1] HASHEMI L, HSIUNG J T, ARIF Y, et al. Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease Risk Across Chronic Kidney Disease Stages(Data from 1. 9 Million United States Veterans) [J]. Am J Cardiol, 2022, 170: 47-55.
- [2] ZHAO L J, HAN Q Q, ZHOU L, et al. Addition of glomerular lesion severity improves the value of anemia status for the prediction of renal outcomes in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. Ren Fail, 2022, 44 (1): 346-357.
- [3] WU T H, CHANG L H, CHU C H, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 2 is associated with progressive diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. PLoS One, 2022, 17 (4): e0266854.

- [4] 郭硕杰,王艺璇,周广宇,等.自噬与肾小球疾病关系的研究进展[J].中国实验诊断学,2022,26(3):462-464.
- [5] HARTLEBEN B, GÖDEL M, MEYER-SCHWESINGER C, et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice[J]. J Clin Invest, 2010,120(4):1084-1096.
- [6] TANG C Y, LIVINGSTON M J, LIU Z W, et al. Autophagy in kidney homeostasis and disease[J]. Nat Rev Nephrol,2020,16(9):489-508.
- [7] ZHANG C Y, HOU B, YU S Y, et al. HGF alleviates high glucose-induced injury in podocytes by GSK3 β inhibition and autophagy restoration[J]. Biochim Biophys Acta,2016,1863(11):2690-2699.
- [8] LIU N, XU L Q, SHI Y F, et al. Podocyte Autophagy: A Potential Therapeutic Target to Prevent the Progression of Diabetic Nephropathy[J]. J Diabetes Res,2017,2017:3560238.
- [9] SUOMI F, MCWILLIAMS T G. Autophagy in the mammalian nervous system: a primer for neuroscientists[J]. Neuronal Signal,2019,3(3):NS20180134.
- [10] KOCAK M, EZAZI ERDI S, JORBA G, et al. Targeting autophagy in disease: established and new strategies[J]. Autophagy,2022,18(3):473-495.
- [11] WANG LM, KLIONSKY D J, SHEN H M. The emerging mechanisms and functions of microautophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2023,24(3):186-203.
- [12] PONTICELLI C, MORONI G, REGGIANI F. Autophagy and podocytopathy[J]. Nephrol Dial Transplant,2023,38(9):1931-1939.
- [13] LOOS B, DU TOIT A, HOFMEYER J S. Defining and measuring autophagosome flux—concept and reality[J]. Autophagy, 2014,10(11):2087-2096.
- [14] WEIDBERG H, SHVETS E, ELAZAR Z. Biogenesis and cargo selectivity of autophagosomes[J]. Annu Rev Biochem,2011,80:125-156.
- [15] BURMAN C, KTISTAKIS N T. Regulation of autophagy by phosphatidylinositol 3-phosphate[J]. FEBS Lett,2010,584(7):1302-1312.
- [16] HOSOKAWA N, HARA T, KAIZUKA T, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy[J]. Mol Biol Cell,2009,20(7):1981-1991.
- [17] ITAKURA E, KISHI C, INOUE K, et al. Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG[J]. Mol Biol Cell,2008,19(12):5360-5372.
- [18] JUNG C H, JUN C B, RO S H, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery[J]. Mol Biol Cell,2009,20(7):1992-2003.
- [19] CHOI M E. Autophagy in Kidney Disease[J]. Annu Rev Physiol,2020,82:297-322.
- [20] LEVENTHAL J S, WYATT C M, ROSS M J. Recycling to discover something new: the role of autophagy in kidney disease[J]. Kidney Int,2017,91(1):4-6.
- [21] 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.
- [22] BERKENSTAM A, AHLBERG J, GLAUMANN H. Isolation and characterization of autophagic vacuoles from rat kidney cortex[J]. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol,1983,44(3):275-286.
- [23] ASANUMA K, TANIDA I, SHIRATO I, et al. MAP-LC3, a promising autophagosomal marker, is processed during the differentiation and recovery of podocytes from PAN nephrosis[J]. FASEB journal,2003,17(9):1165-1167.
- [24] MAEZAWA Y, TAKEMOTO M, YOKOTE K. Cell biology of diabetic nephropathy: Roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes[J]. J Diabetes Investig, 2015,6(1):3-15.
- [25] ZHUANG L G, GE X X, HU X L, et al. miR-543 regulates high glucose-induced fibrosis and autophagy in diabetic nephropathy by targeting TSPAN8 [J]. BMC Nephrol,2022,23(1):89.
- [26] ZHAO X C, LIVINGSTON M J, LIANG X L, et al. Cell Apoptosis and Autophagy in Renal Fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol,2019,1165:557-584.
- [27] ROGACKA D, AUDZEYENKA I, PIWKOWSKA A. Regulation of podocytes function by AMP-activated protein kinase[J]. Arch Biochem Biophys,2020,692:108541.
- [28] 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.
- [29] ZHAO X C, CHEN Y H, TAN X F, et al. Advanced glycation end-products suppress autophagic flux in podocytes by activating mammalian target of rapamycin and inhibiting nuclear translocation of transcription factor EB[J]. J Pathol,2018,245(2):235-248.
- [30] 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.
- [31] SU P P, LIU D W, ZHOU S J, et al. Down-regulation of Risa improves podocyte injury by enhancing autophagy in diabetic nephropathy[J]. Mil Med Res,2022,9(1):23.
- [32] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. Nat Cell Biol,2011,13(2):132-141.
- [33] ZHANG X X, JIANG C H, LIU Y, et al. Cyclocarya paliurus triterpenic acids fraction attenuates kidney injury via AMPK-mTOR-regulated autophagy pathway in diabetic rats[J]. Phytomedicine,2019,64:153060.
- [34] KITADA M, OGURA Y, MONNO I, et al. Regulating Autophagy as a Therapeutic Target for Diabetic Nephropathy[J]. Curr Diab Rep,2017,17(7):53.
- [35] JIN Q H, HU X J, ZHAO H Y. Curcumin activates autophagy and attenuates high glucose-induced apoptosis in HUVECs through the ROS/NF- κ B signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2022,24(3):596.
- [36] KIM Y, PARK C W. Adenosine monophosphate-activated protein kinase in diabetic nephropathy[J]. Kidney Res Clin Pract,2016,35(2):69-77.
- [37] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2018,19(2):121-135.
- [38] GE Y C, ZHOU M, CHEN C, et al. Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging[J]. Biochimie,2022,195:100-113.
- [39] 郑珮怡,张馨月,李思雨,等.基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨中医药防治乳腺癌的研究进展[J].西部中医药,2024,37(2):136-140.
- [40] BHATIA D, CHOI M E. Autophagy in kidney disease: Advances and therapeutic potential[J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2020,172:107-133.
- [41] 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.
- [42] 吴子鑫,吴申伟. PI3K/AKT/mTOR信号通路及其与乳腺癌关系的研究进展[J].山东医药,2020,60(16):107-110.
- [43] YANG H R, YU Z S, CHEN X Z, et al. Structural insights into TSC complex assembly and GAP activity on Rheb[J]. Nat Commun,2021,12:339.
- [44] 杨璇,李海婷.中药调控mTOR通路干预糖尿病肾病的机

- 制[J/OL]. 中医学报, 1-15 [2026-2-04]. <https://link.cnki.net/urlod/41.1411.R.20240912.1031.022>.
- [45] XIAO T L, 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.
- [46] 王婷, 冯琦, 龙喜国. 基于Sirt1/PPAR γ 途径探究没食子酸对肾病综合征大鼠肾功能与足细胞损伤的影响[J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(7): 591-596.
- [47] YACOUB R, LEE K, HE J C. The Role of SIRT1 in Diabetic Kidney Disease[J]. *Front Endocrinol*, 2014, 5: 166.
- [48] HUANG R, XU Y F, WAN W, et al. Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(3): 456-466.
- [49] KUMARI A, SODUM N, RAVICHANDIRAN V, et al. Role of SIRT-1 as a Target for Treatment and Prevention of Diabetic Nephropathy: A Review[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16(8): 811-831.
- [50] MORGAN M J, LIU Z G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling[J]. *Cell research*, 2011, 21(1): 103-115.
- [51] 高珊, 贾俊亚, 闫铁昆, 等. 吡咯烷二硫代甲酸铵对糖尿病肾病大鼠肾小管间质炎症分子表达及自噬的影响[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(44): 3590-3595.
- [52] PENG X, WANG Y T, LI H Y, et al. ATG5-mediated autophagy suppresses NF- κ B signaling to limit epithelial inflammatory response to kidney injury[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 253.
- [53] 余江毅, 倪青, 刘苏. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2022, 63(2): 190-197.
- [54] 马锋锋, 范增慧. 糖尿病肾病中医病因病机研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(8): 1373-1377.
- [55] 刘倩, 尹智炜, 段妹伟, 等. 糖尿病肾病中医辨证指南发展及应用[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2018, 7(2): 91-93.
- [56] 徐震宇, 李恬, 盖云. 五桑饮含药血清通过抗沉默信息调节因子蛋白1/腺苷活化蛋白激酶通路和增强细胞自噬减轻高糖诱导足细胞损伤的研究[J]. *河北中医*, 2024, 46(7): 1120-1126, 1131.
- [57] 苏蓓蓓, 杨丽霞, 梁永林, 等. 大黄糖络丸通过AMPK/mTOR/ULK1通路调控糖尿病肾病小鼠足细胞自噬的作用机制研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(3): 260-269.
- [58] 张可敬. 抵当汤通过PI3K/Akt/mTOR信号通路调节肾小球内皮细胞自噬对糖尿病肾脏疾病作用机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [59] 古丽孜拉·迪力木拉提, 玉山江·艾克木. 西红康通过PI3K/Akt/mTOR信号通路调控糖尿病肾病足细胞自噬和上皮-间充质转化的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(11): 5243-5248.
- [60] 程楚楚. 加味参芪地黄汤调控STZ诱导的DKD大鼠足细胞自噬的实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2023.
- [61] 闫冠池. 解毒通络保肾方治疗糖尿病肾脏病的回顾性分析及保护足细胞作用的机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [62] 王惠玲, 雷迪, 赵思阳, 等. 水陆地黄胶囊通过LKB1/AMPK/Sirt1信号通路调控糖尿病肾病大鼠足细胞自噬的实验研究[J]. *环球中医药*, 2021, 14(12): 2142-2148.
- [63] 牛晓静, 张利芳, 赵静, 等. 糖肾煎对糖尿病肾病大鼠足细胞自噬及mTOR/P70S6K通路的影响研究[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(11): 2064-2070.
- [64] 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.
- [65] 杜华. 益肾颗粒调控LncRNA MALAT1/mTOR诱导足细胞自噬改善糖尿病肾病的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [66] 尹向东, 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.
- [67] 单翔宇. 黄芪汤通过AMPK/mTOR通路调控自噬改善ApoE^{-/-}糖尿病肾病小鼠肾小球损伤[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [68] 尚智涛. 祛风补肾方调控AMPK-mTOR信号改善高糖诱导的足细胞损伤机制研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [69] GUO Z A, SUN L N, LIU Y Y, et al. Qizhi Jiangtang capsule activates podocyte autophagy in diabetic kidney disease by inhibiting phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathways[J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(4): 667-675.
- [70] XUAN C, XI Y M, ZHANG Y D, et al. Yiqi Jiedu Huayu Decoction Alleviates Renal Injury in Rats With Diabetic Nephropathy by Promoting Autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 624404.
- [71] 陈亚巍, 排尔哈提·凯赛尔, 王士磊. 葛根素在高糖条件下对大鼠足细胞自噬相关蛋白表达的影响[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(14): 95-100.
- [72] 汪燕. 汉黄芩素对糖尿病肾脏足细胞损伤的保护作用及机制[D]. 安徽医科大学, 2020.
- [73] 陈萌, 杨春娟, 郭鹏, 等. 紫苏降糖降脂有效成分及作用机制的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(3): 142-146.
- [74] 孙广平, 袁丽, 方晓琳, 等. 紫苏叶多糖改善2型糖尿病大鼠肝损伤的作用及机制研究[J]. *中药材*, 2020, 43(11): 2798-2801.
- [75] 薛剑, 乔晨. 紫苏叶提取物通过AMPK/mTOR自噬信号通路改善糖尿病肾病大鼠肾脏损伤研究[J]. *中医学报*, 2023, 51(9): 18-22.
- [76] 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.
- [77] JIN D, YU M, LI X Y, et al. Efficacy of Tripterygium wilfordii Hook F on animal model of Diabetic Kidney Diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114536.
- [78] 任凌燕, 朱鸣, 朱华艳, 等. 雷公藤甲素通过调控Toll-样受体(TLR)/核因子 κ B(NF- κ B)信号通路对糖尿病肾病模型小鼠足细胞的作用研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2020, 30(3): 191-195+263.
- [79] 张磊, 刘超楠, 韩秀涛, 等. 雷公藤乙素对糖尿病肾病足细胞损伤自噬作用及免疫代谢的影响[J]. *陕西中医*, 2023, 44(8): 1021-1026.
- [80] ZHANG R Y, LIAO W L, WU K, et al. Matrine alleviates spatial learning and memory impairment in diabetic mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress and through modulation of PK2/PKRs pathway[J]. *Neurochem Int*, 2022, 154: 105289.
- [81] 冯晓卉. 苦参碱在糖尿病肾病中的作用及其分子机制探讨[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [82] 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.
- [83] MCCUBREY J A, LERTPIRIYAPONG K, STEELMAN L S, et al. Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs[J]. *Aging*, 2017, 9(6): 1477-1536.
- [84] 聂春迎, 孙丽娜, 周忠启, 等. 姜黄素对小鼠肾足细胞系(MPC5)自噬作用的影响[J]. *中医药导报*, 2019, 25(12): 39-42+47.
- [85] XU Y M, XU C, HUANG J, et al. Astragalus polysaccharide attenuates diabetic nephropathy by reducing apoptosis and enhancing autophagy through activation of Sirt1/FoxO1 pathway[J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(9): 3067-3078.
- [86] NI W J, DING H H, TANG L Q. Berberine as a promising anti-diabetic nephropathy drug: An analysis of its effects and mechanisms[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 760: 103-112.
- [87] 李超. 小檗碱对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用及其介导mTOR/P70S6K/4EBP1信号通路对足细胞自噬的调控[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [88] 刘淑萍. 黄连素调控AMPK-mTOR信号通路改善高糖诱导的足细胞损伤[D]. 长春: 吉林大学, 2016.