

• 综述 •

中医药改善糖尿病肾脏疾病间质纤维化的作用机制研究现状

严佳怡¹, 马 骏², 钟逸斐¹, 张先闻¹

(1. 上海中医药大学附属龙华医院肾病一科, 上海 200032;

2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科, 上海 200025)

[摘要] 糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)是由高血糖所致的慢性肾脏疾病,属于糖尿病常见的微血管并发症之一。间质纤维化作为其显著病理特征,是导致肾功能损伤的关键因素,其病理演变涉及代谢异常、血流动力学紊乱、炎症反应、细胞信号通路激活、表观遗传调控和细胞自噬等多重机制。本文通过检索多个数据库(Pubmed、Web of Science、中国知网、万方、维普等),对中医药改善DKD间质纤维化的作用机制相关文献进行整理分析。研究提示中医药可能通过多成分、多靶点、多途径延缓DKD间质纤维化。随着对DKD间质纤维化发病机制的进一步深入研究和中医药作用机制的不断阐明,中医药有望为DKD的防治提供更有效的策略。

关键词: 糖尿病肾脏疾病; 间质纤维化; 中医药

中图分类号: R587 **文献标志码:** C **文章编号:** 1673-6087(2025)01-038-08

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2025.01.08

Current research status on mechanism of action of traditional Chinese medicine in improving interstitial fibrosis of diabetes kidney disease

YAN Jiayi¹, MA Jun², ZHONG Yifei¹, ZHANG Xianwen¹

1. Department of Nephrology 1, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Department of Nephrology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Diabetes kidney disease (DKD) is a chronic kidney disease caused by hyperglycemia, which is one of the common microvascular complications of diabetes. As one of the significant pathological features, interstitial fibrosis is a key factor leading to renal dysfunction. Its pathological evolution involves multiple mechanisms such as metabolic abnormalities, hemodynamic disorders, inflammatory responses, activation of cellular signaling pathways, epigenetic regulation, and cellular autophagy. This article sorted and analyzed the relevant research on the mechanism of action of traditional Chinese medicine (TCM) in improving interstitial fibrosis of DKD through searching multiple databases (Pubmed, Web of Science, CNKI, WANFANG, VIP databases, etc.). Studies have shown that treatment of TCM may delay DKD interstitial fibrosis through its multi-component, multi-target and multi pathway. In the future, with further in-depth research on the pathogenesis of DKD interstitial fibrosis and continuous clarification of the mechanism of action of TCM, TCM is expected to provide more effective strategies for the prevention and treatment of DKD.

Key words: Diabetic kidney disease; Interstitial fibrosis; Traditional Chinese medicine

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)作为糖尿病患者最常见的微血管并发症,其病理机制错综复杂,涵盖多个维度。间质纤维化作为DKD的典型病理特征,是导致肾功能逐步衰退的关键因素。这一纤维化过程具多因素、多阶段的复杂性,涉及代谢紊乱、血流动力学异常、炎症反应、细胞信号传导激活、表观遗传学调控以及细胞自噬等多个方面。近年,随着分子生物学和生物信息学技术的飞速发展,对DKD间质纤维化病理机制的理解不断深化。

中医学虽未明确记载“糖尿病肾脏疾病”这一病名,但

《圣济总录》《古今录验》《景岳全书》等古籍中具体阐述了消渴病肾病的病因、病理及临床表现,为后世提供了坚实的理论与实践基础。基于古代医家的智慧与临床实践,中医药在缓解DKD间质纤维化方面逐步形成了独特的治疗体系,为深入探究其机制提供了宝贵启示。

消渴病肾病由消渴病继发而来,随患消渴病时间的增长,机体阳气与阴津受到一定损伤后,累及肝、脾、肾三脏功能,气、血、阴、阳皆虚,多兼气滞、血瘀等。临床表现常见倦怠乏力、腰膝酸软、水肿、恶心、呕吐、心悸气短等症状。依据其证候,临床多以早、中、晚3期分别进行辨证分型。早期消渴病肾病大多以气阴两虚多见,当重在清利上焦,常以益气滋阴之法施治;中、晚期治当调和中、下二焦,尤需温

基金项目: 国家自然科学基金项目(82274451);上海市“科技创新行动计划”(23Y11921400)

通信作者: 张先闻 E-mail: zxw0202@163.com

补脾肾;益气活血贯穿始终。我科陈氏“糖肾方”(生黄芪 45 g、黄精 20 g、灵芝 30 g、川芎 15 g、葛根 20 g、山茱萸 20 g)通过益气温阳滋阴活血之法治疗消渴病肾病,改善患者肾功能,延缓疾病进程。中医药治疗 DKD 疗效佳,不良反应少,发展前景好。中医药在 DKD 间质纤维化的防治中展现出通过多种途径发挥作用的潜力。如某些具有活血化瘀功效的中药成分可通过改善肾脏微循环,增加肾脏血流灌注与氧供,从而减轻肾脏损伤;同时,调节免疫功能以减轻免疫介导的肾脏损伤。中医药以其多成分、多靶点、多途径的治疗特性,在 DKD 间质纤维化的防治中展现出广阔的应用前景。

1 代谢和血流动力学紊乱

1.1 高血糖与氧化应激

高血糖状态是 DKD 发生发展的核心机制之一。高糖环境通过诱导线粒体氧化应激,促进活性氧类(reactive oxygen species, ROS)生成。ROS 不仅直接损伤细胞成分,还作为信号分子激活多种促纤维化通路^[1-2]。例如通过激活核因子(nuclear factor kappa B, NF- κ B)、激活蛋白(activator protein, AP)-1 等转录因子,上调转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等促纤维化因子表达。这些促纤维化因子在肾间质纤维化过程中发挥关键作用,可促进成纤维细胞活化和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积。

有研究证实,高糖诱导的 HK-2 肾细胞分泌素可刺激 BHK-21 肾成纤维细胞活化,使肾间质逐渐纤维化,而中药姜黄中的活性成分姜黄素可通过减轻细胞内 ROS 和 TGF- β 的分泌一定程度减轻此类刺激作用,从而减少肾间质纤维化产生^[3]。

灵芝提取物灵芝蛋白多糖经证实可直接清除 ROS 和抑制脂质过氧化作用,亦可激活抗氧化酶系统间接清除自由基,保护肾脏免受氧化应激引起的功能障碍,从而改善肾功能,缓解肾脏组织病理学异常,尤其是肾纤维化^[4]。

1.2 血流动力学紊乱

肾脏病理过程中,血流动力学紊乱主要可表现为肾小球内高压、高滤过状态、炎症反应与纤维化因子激活等。肾小球内压力升高可促使 ECM 合成增加,抑制其降解,这是肾间质纤维化发生的重要机制之一。高压状态还可导致肾小球固有细胞(包括足细胞和内皮细胞)结构损伤和功能障碍,进一步促进肾间质纤维化进程。血流动力学紊乱导致肾小球内高滤过状态可增加血浆白蛋白跨毛细血管壁滤过量,不仅会加剧蛋白尿形成,激活肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cell, RTEC)和间质成纤维细胞,促进 ECM 合成和沉积,还会进一步促进肾间质纤维化发生和发展^[5-6]。血流动力学紊乱可通过激活肾脏内炎症反应和促进纤维化因子释放加速肾间质纤维化进程。经研究证实,血流动力学紊乱可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS),进一步加剧肾小球和肾小管

损伤^[7]。RAAS 激活不仅促进血管收缩,还上调多种促纤维化因子的表达,如 TGF- β 、CTGF 等^[8]。这些促纤维化因子通过激活 Smad、促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路,促进肾间质纤维化进程^[9]。

临床研究表明,使用 RAAS 系统抑制剂[如血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)等],在改善肾脏血流动力学状态、减轻炎症反应和纤维化过程方面具有显著效果。这些干预措施不仅有助于降低血压和保护肾脏功能,还能延缓肾间质纤维化进展。

多年来,多项研究表明中药有效成分在改善血流动力学紊乱,延缓肾间质纤维化方面具有显著作用。如灵芝多糖肽(ganoderma lucidum polysaccharide peptide, GL-PP)和灵芝多糖肽 2(ganoderma lucidum polysaccharide peptide 2, GL-PP2)是从灵芝中提取的生物活性成分,可减少蛋白尿导致的肾脏损伤,发挥肾脏保护作用,主要体现在抑制(前)肾素受体(prorenin receptor, PRR)介导的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)信号通路、减少炎症细胞浸润、缓解氧化应激反应以及抑制纤维化进程等多个方面^[10]。

RAAS 主要通过肾素催化诱导血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)转化为血管紧张素 I,再在血管紧张素转换酶的作用下转化为血管紧张素 II。研究表明,TGF β_1 是血管紧张素 II 诱导的肾纤维化下游介质。血管紧张素 II 可刺激小鼠近端 RTEC 中 TGF β_1 的转录和合成,并上调 TGF β 受体,从而放大纤维化过程。血管紧张素 II 和 TGF β_1 均可诱导 RTEC 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[11]。TGF β_1 诱导 RAS 基因(包括 AGT、肾素和 AT1)在近端 RTEC 和成纤维细胞中的受体中上调^[12]。

有相关研究证实 3 种来源于茯苓表层(surface layer of *Poria cocos*, SLPC)的新型天然 RAS 抑制剂茯苓酸 ZC(poricic acid ZC, PZC)、茯苓酸 ZD(poricic acid ZD, PZD)和茯苓酸 ZE(poricic acid ZE, PZE)。PZC 和 PZD 对所有 RAS 成分均表现出较强的抑制作用,而 PZE 对肾素具有较强的抑制作用,同时多靶点有效阻断 RAS,抑制肾素并阻止肾小管间质纤维化^[13]。一种新型四环三萜类化合物 MAF(25-O-methylalisol F)来源于中药泽泻的根瘤之中,目前临床上广泛应用于抗高血压、利尿和抗高血脂。试验表明,MAF 可显著改善血管紧张素原、肾素、ACE 和血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)表达的上调,同时靶向多个 RAS 相关成分,作为一种新型 RAS 抑制剂,可通过激活 TGF- β /Smad 和 Wnt/ β -catenin 通路防止肾小管间质纤维化^[14]。

代谢紊乱和血流动力学异常在 DKD 间质纤维化中并非独立存在,而是相互交织、协同促进。高血糖状态不仅直接诱导氧化应激和促纤维化因子表达,还可通过激活 RAAS 等途径加剧血流动力学紊乱。反之,血流动力学紊乱又可进一步加重高血糖状态。

2 炎症反应与细胞因子

在肾间质纤维化过程中,炎症反应持续存在,可导致细胞因子释放和组织损伤。细胞因子作为细胞间信号传导的介质,能够调节免疫应答、促进炎症反应发生,还可影响成纤维细胞活化和ECM沉积。

巨噬细胞作为重要的免疫调节细胞,在肾脏疾病中发挥重要作用,具有多种极化状态,包括经典型极化(M1)和替代激活型极化(M2)。在肾间质纤维化的发生发展过程中,M1型巨噬细胞通过释放促炎细胞因子和趋化因子,促进炎症反应和纤维化进展,而M2型巨噬细胞则可参与组织修复过程。巨噬细胞的极化状态并非固定不变,受多种因素调控。高糖和氧化应激均可激活巨噬细胞向M1型极化,释放大量促纤维化细胞因子,如TGF- β 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 。这些细胞因子通过激活Smad、MAPK等信号通路,导致成纤维细胞异常活化和ECM沉积^[15]。

紫檀芪(pterostilbene, PTB)是一种存在于葡萄和蓝莓中的白藜芦醇衍生物。通过肾脏RNA测序(RNA-seq)转录组及TGF- β 1诱导的骨髓源性巨噬细胞检测实验证实,PTB通过调节C-X-C基序趋化因子配体10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)的转录活性介导巨噬细胞-肌成纤维细胞转变(macrophage-myofibroblast transition, MMT)来减轻肾间质纤维化^[16]。

动物实验研究表明,积雪草(*Centella asiatica*, CeA)可降低TGF- β 、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP)-1mRNA等表达,并上调E-钙黏蛋白(E-cadherin)mRNA表达,组织免疫染色后显示巨噬细胞浸润和肌成纤维细胞扩增减少,证实可通过剂量依赖性CeA治疗来改善小鼠肾纤维化的间充质转化和炎症^[17]。

一项动物实验研究证实,活血解毒化瘀方(黄芪10g、地龙10g、鳖甲10g、赤芍10g、黄芩10g)可降低 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、波形蛋白和I型胶原的蛋白表达水平,并下调血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor-A, VEGFA)的产生显著降低CD34和CD105的表达,证实其通过抑制巨噬细胞分泌的VEGFA对血管生成的影响来减轻大鼠肾间质纤维化^[18]。

3 细胞信号通路与分子机制

3.1 TGF- β /Smad信号通路

TGF- β 是DKD间质纤维化中最关键的促纤维化因子之一。TGF- β 与其受体结合后,激活Smad蛋白,形成Smad复合物并转位至细胞核,调控纤维化相关基因表达^[19]。此外,TGF- β 还可通过非Smad途径[如MAPK、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT等]促进纤维化进程^[20-21]。

低剂量紫杉醇(一种从裸子植物红豆杉树皮分离提纯的天然次生代谢产物)通过抑制TGF- β /Smad3同源结构域交互蛋白激酶2(homeodomain-interacting protein kinase-2, HIPK2)轴和灭活p53改善DKD小鼠的肾纤维化^[22]。槲皮素作为一种黄酮醇类化合物,广泛存在于连翘、桑寄生等多种中药中,经多项研究证实具有抗炎、抗氧化、免疫调节等药理作用。动物实验研究表明,槲皮素具备阻断TGF- β /Smad信号传导的能力,进而抑制RTEC发生EMT,具体表现为降低标志性蛋白 α -SMA及Snail的表达水平,并促进上皮钙黏素的表达。这一系列作用机制最终有助于减轻1型糖尿病肾病(type 1 diabetic nephropathy, T1DN)相关的肾脏损伤,从而抑制EMT和肾纤维化的发生发展^[23]。灵芝酸(ganoderic acid, GA)是一种在灵芝中发现的三萜烯物质,被证实在体内外可通过降低平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、波形蛋白水平和增加上皮钙黏素水平抑制EMT进展,且主要通过抑制Smad2/3磷酸化并增加纤维化肾脏中Smad7的表达,直接影响ECM产生和积累,从而抗肾间质纤维化^[24]。

3.2 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路

PI3K/AKT/mTOR信号通路在DKD间质纤维化中同样发挥重要作用。高糖状态可激活PI3K/AKT/mTOR信号通路,促进细胞增殖、迁移和纤维化相关蛋白的合成^[25-27]。研究表明,抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路可减轻DKD间质纤维化^[28]。

黄芪总黄酮(total flavonoids of astragalus, TFA)来源于天然草药——黄芪,可通过抑制PI3K/AKT磷酸化,改善肾纤维化和保持肾脏滤过屏障的完整性,有效减缓DKD进展^[29]。芪蒺益肾方(黄芪、地黄、三七、牛蒡子、白芍、黑豆)和氯沙坦钾联合应用可通过抑制PI3K/AKT、胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)表达和上调过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ)改善DKD大鼠肾损伤和纤维化^[30]。

3.3 MAPK信号通路

MAPK信号通路包括ERK、c-Jun氨基端蛋白激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK)和p38等分支,在DKD间质纤维化中均发挥重要作用。高糖、氧化应激等刺激可激活MAPK信号通路,促进炎症和纤维化反应。抑制MAPK信号通路可减轻DKD间质纤维化^[31]。

山药多糖作为山药的重要活性成分之一,具有降低血糖、血脂的作用,其可通过抑制高糖激活的醛糖还原酶(al-dose reductase, AR)/p38 MAPK/cAMP应答元件结合蛋白cAMP(response element binding protein, CREB)信号通路,明显改善小鼠肾脏间质纤维化程度,保护DKD小鼠肾功能^[32]。白藜芦醇别名虎杖苷元,来源于植物虎杖提取物,具有抗氧化、抗肿瘤、抗衰老等作用,可通过抑制p38MAPK/TGF- β 1信号通路,下调p-p38、TGF- β 1和纤连蛋白(fibronectin, FN)表达,减轻肾纤维化损伤程度^[33]。

3.4 Notch信号通路和JAK/信号转导及转录活化因子(sig-

nal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路

Notch 信号通路可调节细胞增殖、分化、凋亡^[34]和炎症^[35]。当 Notch 配体与受体结合后,Notch 胞内结构域(notch intracellular domain, NICD)被蛋白酶切割,切割的 NICD 作为 Notch 下游信号因子,诱导靶基因 *Hes1* 在细胞核中的转录,从而诱导相关疾病的发生^[36]。既往研究报道,Notch 在促进肾纤维化中的作用与抑制 RTEC 中的脂肪酸代谢有一定相关性^[37]。JAK/STAT 信号通路亦作为 DKD 发病机制中的重要交叉信号级联反应^[38]。有证据表明,抑制 STZ 诱导的 DKD 中 STAT3 激活可防止纤维化进展^[39]。

绿原酸(chlorogenic acid, CA)也称为 5-咖啡酰奎宁酸(5-caffeoylquinic acid, 5-CQA)^[40],为一种酚类化合物,多来源于杜仲和金银花。有研究证实,CA 可部分通过抑制 Notch1 和 STAT3 信号通路来减少纤维化和脂质积累,从而改善 DKD 进展^[41]。

3.5 核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路

Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/Nrf2/血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)信号通路是细胞应对氧化应激的重要防御机制^[42]。正常情况下,Keap1 作为负调控因子,与 Nrf2 结合并抑制其活性。当细胞受到氧化应激刺激时,Keap1 与 Nrf2 解离,释放 Nrf2 进入细胞核,与抗氧化反应元件 ARE 结合,进而激活包括 HO-1 在内的抗氧化基因表达,增强细胞的抗氧化能力^[43]。

近年来,多项研究强调了该通路在多种疾病,包括 DKD 中的保护作用。肾康注射液可通过激活 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路来抑制晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)诱导的 HK-2 细胞氧化应激损伤,从而保护 DKD 大鼠肾功能,延缓疾病进展^[44]。

3.6 PPAR γ 信号通路

PPAR α 、 β/δ 、 γ 是调节细胞代谢稳态核受体超家族的配体激活转录因子家族。PPAR γ 基因突变已被证明与脂质和葡萄糖稳态功能失调有关。PPAR γ 的激活通常与胰岛素抵抗、炎症和纤维化呈负相关,这些对治疗糖尿病及其并发症具有重要意义^[45-47]。

来源于人参中的天然成分——人参皂甙 Rg3(Rg3)和人参皂甙 Re(Re)对 db/db 小鼠的肾脏保护作用相似,均有防治 DKD 的潜力,具体表现为 PPAR γ 表达上调,炎症和纤维化生物标志物表达下调^[48]。

4 表观遗传调控与转录因子

4.1 DNA 甲基化与组蛋白修饰

DKD 中,高糖环境可诱导 DNA 甲基化酶和组蛋白去乙酰化酶的表达,导致特定基因启动子区的 DNA 高甲基化和组蛋白低乙酰化,从而抑制抑纤维化基因表达,促进纤维化基因上调。例如,TGF- β 通过诱导染色质乙酰化,缓解 miR-192 的抑制,进而加速纤维化进程^[49]。

双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)是青蒿素的衍生物,是一种安全有效的抗疟药。Klotho 是一种主要在肾脏中表达的抗衰老蛋白,具有单个跨膜结构域。DHA 可通过下调 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)的表达逆转 Klotho 启动子高甲基化,从而恢复 Klotho 蛋白并改善肾纤维化^[50]。

4.2 非编码 RNA

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)和微小 RNA(microRNA, miRNA)在 DKD 间质纤维化中发挥重要作用。LncRNA 同源盒(Homeobox, HOX)转录反义 RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)在 DKD 中表达异常,通过调控相关基因的表达参与纤维化过程^[51]。miRNA 则通过调控靶基因表达参与纤维化进程。例如,miR-29 作为 TGF- β /Smad3 介导纤维化的下游抑制剂,具有治疗纤维化相关疾病的潜力。研究证实,通过超声微泡技术将 Dox 诱导的 miR-29 递送至患病肾脏,可有效阻断单侧输尿管梗阻肾病(unilateral ureteral obstruction, UUO)小鼠进行性肾纤维化^[52]。

沉默 lncRNA X 染色体失活特异转录因子(X inactive specific transcript, XIST)可通过抑制 miR-93-5p 介导的细胞周期蛋白依赖蛋白激酶抑制剂 1A(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A)表达,从而防治 DKD 肾间质纤维化^[53]。铁皮石斛多糖作为铁皮石斛的主要活性成分之一,动物实验表明其可通过干预 lncRNA XIST/TGF- β 1 通路,减缓 db/db 小鼠的肾间质纤维化^[54]。

5 线粒体损伤与自噬

5.1 线粒体损伤

线粒体作为细胞的能量代谢中心,其功能异常在 DKD 间质纤维化中具有重要意义。高糖状态引发氧化应激,导致线粒体 DNA 断裂和功能紊乱,从而促进 ROS 生成和细胞死亡。线粒体损伤不仅直接参与 DKD 间质纤维化的发生,还通过激活多种促纤维化信号通路加剧纤维化进展^[55]。

葛根芩连经方(葛根、黄芩、黄连、甘草、大黄、肉桂)与恩格列净作用类似,可抑制足细胞线粒体裂变,减轻肾纤维化,机制与抑制 DKD 中苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase, RIPK)1/RIPK3/混合谱系激酶结构域样蛋白质(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)信号轴的激活密切相关^[56]。线粒体脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)在能量产生中起重要作用,黄芩苷(黄芩的干燥根中提取分离出来的黄酮类化合物)可通过上调 DKD 中肉毒碱棕榈酰基转移酶 1 α (carnitine palmitoyl transferase 1 α , CPT1 α)介导的 FAO 来改善肾纤维化^[57]。

5.2 线粒体自噬

线粒体自噬是清除病变线粒体、减少 ROS 生成和调节细胞氧化损伤的关键机制。在 DKD 中,线粒体自噬功能障碍导致损伤线粒体积累,ROS 生成增加,进而加速间质纤维

化。研究表明,增强线粒体自噬可减轻DKD间质纤维化^[58]。

槲皮素可通过激活SIRT1/PINK1/Parkin信号轴,逆转ROS升高、膜电位降低以及线粒体碎裂和积累等表现,诱导线粒体适度自噬,减少RTEC衰老,从而发挥抗肾纤维化作用^[59]。

6 其他机制

6.1 EMT

EMT是DKD间质纤维化过程中的重要事件之一。在DKD状态下,RTEC在TGF- β 等促纤维化因子驱动下,发生EMT,转化为具有成纤维细胞特性的细胞。这些肌成纤维细胞通过分泌大量ECM成分促进纤维化进程,分泌促炎细胞因子和趋化因子加剧肾间质炎症反应^[60-61]。

从杨桃根中提取的有效成分DMDD(2-dodecyl-6-methoxycyclohexa-2,5-diene-1,4-dione)可通过调节miR-21-5p/Smad7通路来减轻高糖诱导HK-2细胞中的EMT,从而抑制DKD肾纤维化^[62]。

6.2 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)

ERS是细胞应对不良刺激的适应性反应。在DKD状态下,高血糖和氧化应激等因素可诱发ERS。ERS不仅影响蛋白质的正确折叠和分泌过程还可通过激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)等途径促进纤维化相关基因表达^[63]。

丹参酮ⅡA(tanshinone ⅡA, TS ⅡA)是丹参的脂溶性成分,具有抗动脉粥样硬化、抗氧化、抗心肌缺血和抗心律失常等多种心血管保护作用。TS ⅡA可下调STZ诱导的DKD大鼠PERK、真核细胞起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)和ATF4蛋白表达水平并减轻ERS^[64],亦可通过调节miR-34a-5p表达水平来降低ERS^[65-66]。

DKD是糖尿病中最常见的微血管并发症之一,其发病机制复杂,主要涉及代谢异常、血流动力学紊乱、炎症反应、细胞信号通路激活、表观遗传调控、线粒体损伤与自噬等多个层面。间质纤维化作为DKD病理变化的重要特征,是导致肾功能进行性下降的关键因素。近年来,随着分子生物学和生物信息学技术的发展,对DKD间质纤维化发病机制认识的不断深入。中医药在防治DKD间质纤维化过程中展现出显著优势,基于多成分、多靶点、多途径的治疗特点,中医药通过改善肾脏微循环、调节免疫功能、抑制促纤维化因子表达、调节细胞信号通路、影响表观遗传调控以及保护线粒体功能等多种途径发挥作用,从而延缓肾间质纤维化进程。

具体而言,中药复方、单味药物及其提取物以及衍生物等,如上文提到的葛根芩连方、积雪草、姜黄素、GA等可减轻氧化应激、改善血流动力学紊乱、抑制炎症反应和细胞因子释放、调节细胞信号通路如TGF- β /Smad、PI3K/AKT/mTOR、MAPK等,以及影响表观遗传调控如DNA甲基化与组蛋白修饰、非编码RNA等,进而保护线粒体功能、抑制EMT和ERS,最终防治DKD间质纤维化。

目前关于中医药改善DKD间质纤维化的相关研究中

仍存在缺陷与不足。①机制研究不够深入:目前,相关机制研究多局限于表面观察和描述,缺乏深入的分子生物学和细胞生物学研究。许多研究仅初步探讨中医药对DKD间质纤维化相关信号通路的影响,对于中医药如何具体作用于这些信号通路、调节相关基因和蛋白质的表达等深层次机制仍不明确。②缺乏系统性研究:中医药成分复杂,不同中药之间可能存在相互作用和配伍规律。然而,目前对于中医药在改善DKD间质纤维化方面的机制研究还缺乏系统性研究。许多研究仅使用单味中药或复方以个体为单位进行研究,未考虑到不同中药及中药组分之间的相互作用和配伍规律对研究结果的影响。③高质量临床研究仍显不足:尽管目前在中医药改善DKD间质纤维化机制研究方面已有一定成果,仍缺乏高质量临床研究来验证其疗效和安全性。许多研究系统性不强,单一,完成度不高,且多以动物实验为主,缺乏大规模、多中心、双盲、安慰剂对照临床试验支持中医药在DKD间质纤维化治疗中的有效性。④研究方法和技术局限性:目前,相关研究多采用传统研究方法和技术,如组织病理学观察、免疫组化染色、蛋白质印迹法等,虽一定程度上可揭示中医药的作用机制,仍存在一定局限性。例如,组织病理学只能观察到细胞和组织形态变化,无法深入了解分子水平变化;免疫组化染色和蛋白质印迹法等虽然可检测蛋白质的表达水平,但无法实时动态地监测变化过程。仍需探索更新的研究技术手段,从科学的角度阐述中医药改善DKD间质纤维化的显著作用。⑤跨学科合作不足:有效的机制研究需要跨学科的合作和支持。然而,目前不同学科之间的合作和交流不足,导致研究进展缓慢。例如,中医药学和分子生物学、细胞生物学、免疫学等学科之间的交叉融合还不够深入,需进一步加强合作和交流。

综上所述,中医药在防治DKD间质纤维化方面具有良好的应用前景,其多途径、多靶点的治疗作用为DKD治疗提供了新思路和方法。未来,随着对DKD间质纤维化发病机制的进一步深入研究和作用机制的不断阐明,中医药有望在DKD防治中发挥更重要的作用。

[参考文献]

- [1] Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014[J]. JAMA, 2016,316(6):602-610.
- [2] Leoncini G, Viazzi F, De Cosmo S, et al. Blood pressure reduction and RAAS inhibition in diabetic kidney disease: therapeutic potentials and limitations[J]. J Nephrol, 2020,33(5):949-963.
- [3] Noonin C, Thongboonkerd V. Curcumin prevents high glucose-induced stimulatory effects of renal cell secretome on fibroblast activation via mitigating intracellular free radicals and TGF- β secretion[J]. Biomed Pharmacother, 2024,174:116536.

- [4] Pan Y, Zhang Y, Li J, et al. A proteoglycan isolated from *Ganoderma lucidum* attenuates diabetic kidney disease by inhibiting oxidative stress-induced renal fibrosis both *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023,310:116405.
- [5] 赵茜,吴佳丽,黄梓越,等. 糖尿病肾脏疾病的发病机制研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2020,20(1):77-82.
- [6] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016,12(6):325-338.
- [7] DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study[J]. *Diabetes Care*, 2014,37(1):24-30.
- [8] American Diabetes Association. Introduction: medical standards in diabetes - 2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45 Suppl 1:S1-S2.
- [9] Ricciardi CA, Gnudi L. Kidney disease in diabetes: from mechanisms to clinical presentation and treatment strategies[J]. *Metabolism*, 2021,124:154890.
- [10] Fang H, Li X, Lin D, et al. Inhibition of intrarenal PRR-RAS pathway by *ganoderma lucidum* polysaccharide peptides in proteinuric nephropathy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023,253(Pt 7):127336.
- [11] Yang T, Xu C. Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: an update[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017,28(4):1040-1049.
- [12] Zhou L, Liu Y. Wnt/ β -catenin signaling and renin-angiotensin system in chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016,25(2):100-106.
- [13] Wang M, Chen DQ, Chen L, et al. Novel inhibitors of the cellular renin-angiotensin system components, poricoic acids, target Smad3 phosphorylation and Wnt/ β -catenin pathway against renal fibrosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(13):2689-2708.
- [14] Chen H, Yang T, Wang MC, et al. Novel RAS inhibitor 25-O-methylalisol F attenuates epithelial-to-mesenchymal transition and tubulo-interstitial fibrosis by selectively inhibiting TGF- β -mediated Smad3 phosphorylation [J]. *Phytomedicine*, 2018,42:207-218.
- [15] Hadden MJ, Advani A. Histone deacetylase inhibitors and diabetic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018,19(9): 2630.
- [16] Feng Y, Guo F, Mai H, et al. Pterostilbene, a bioactive component of blueberries, alleviates renal interstitial fibrosis by inhibiting macrophage-myofibroblast transition [J]. *Am J Chin Med*, 2020,48(7):1715-1729.
- [17] Sari DCR, Budiharjo S, Afifah H, et al. *Centella asiatica* extract attenuates kidney fibrosis through reducing mesenchymal transition and inflammation in ureteral ligation model in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:621894.
- [18] Xiaomeng G, Panpan Q, Jingyue C, et al. Huoxue Jiedu Huayu recipe inhibits macrophage-secreted vascular endothelial growth factor- α on angiogenesis and alleviates renal fibrosis in the contralateral kidneys of unilateral ureteral obstruction rats[J]. *J Tradit Chin Med*, 2024,44(3):458-467.
- [19] Majumder S, Hadden MJ, Thieme K, et al. Dysregulated expression but redundant function of the long non-coding RNA HOTAIR in diabetic kidney disease[J]. *Diabetologia*, 2019,62(11):2129-2142.
- [20] Zhou D, Liu Y. Renal fibrosis in 2015: Understanding the mechanisms of kidney fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*. 2016,12(2):68-70.
- [21] Meng XM, Tang PM, Li J, et al. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis[J]. *Front Physiol*, 2015,6:82.
- [22] Xia Y, Jiang H, Chen J, et al. Low dose Taxol ameliorated renal fibrosis in mice with diabetic kidney disease by downregulation of HIPK2[J]. *Life Sci*, 2023, 320: 121540.
- [23] 赵海霞,曹盼盼,刘林昊,等. 槲皮素对 1 型糖尿病肾病肾小管上皮细胞间质转化的作用[J]. *天津中医药*, 2022,39(5):663-667.
- [24] Geng XQ, Ma A, He JZ, et al. Ganoderic acid hinders renal fibrosis via suppressing the TGF- β /Smad and MAPK signaling pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020,41(5): 670-677.
- [25] He Y, Sun MM, Zhang GG, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021,6(1):425.
- [26] Liu R, Chen Y, Liu G, et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers[J]. *Cell Death Dis*, 2020,11(9):797.
- [27] Tian LY, Smit DJ, Jücker M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3):2652.
- [28] Burke JE, Triscott J, Emerling BM, et al. Beyond PI3Ks: targeting phosphoinositide kinases in disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023,22(5):357-386.
- [29] Liu PY, Hong KF, Liu YD, et al. Total flavonoids of *As-tragalus* protects glomerular filtration barrier in diabetic kidney disease[J]. *Chin Med*, 2024,19(1):27.
- [30] Wang Z, Jian G, Chen T, et al. The Qi-Bang-Yi-Shen formula ameliorates renal dysfunction and fibrosis in rats with diabetic kidney disease via regulating PI3K/AKT, ERK and PPAR γ signaling pathways[J]. *Eur J Histochem*, 2023,67(1):3648.
- [31] 杨鹏,刘铜华,吴丽丽,等. 中药基于 p38 MAPK 信号通路干预糖尿病肾病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*

- 志,2023,29(11):212-223.
- [32] 高子涵,李瑞芳,吕行直,等. 山药多糖对糖尿病肾病小鼠肾功能和醛糖还原酶通路的影响[J]. 中药材,2019,42(3):643-646.
- [33] Qiao Y, Gao K, Wang Y, et al. Resveratrol ameliorates diabetic nephropathy in rats through negative regulation of the p38 MAPK/TGF- β 1 pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2017,13(6):3223-3230.
- [34] Perdigoto CN, Bardin AJ. Sending the right signal: Notch and stem cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013,1830(2):2307-2322.
- [35] Park JS, Kim SH, Kim K, et al. Inhibition of notch signaling ameliorates experimental inflammatory arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015,74(1):267-274.
- [36] Kopan R, Ilagan MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism[J]. *Cell*, 2009,137(2):216-233.
- [37] Bi P, Kuang S. Notch signaling as a novel regulator of metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015,26(5):248-255.
- [38] Matsui F, Meldrum KK. The role of the Janus kinase family/signal transducer and activator of transcription signaling pathway in fibrotic renal disease[J]. *J Surg Res*, 2012,178(1):339-345.
- [39] Zheng C, Huang L, Luo W, et al. Inhibition of STAT3 in tubular epithelial cells prevents kidney fibrosis and nephropathy in STZ-induced diabetic mice[J]. *Cell Death Dis*, 2019,10(11):848.
- [40] Naso LG, Valcarcel M, Roura-Ferrer M, et al. Promising antioxidant and anticancer (human breast cancer) oxovanadium(IV) complex of chlorogenic acid[J]. *J Inorg Biochem*, 2014,135:86-99.
- [41] Yang XY, Jiang D, Wang YZ, et al. Chlorogenic acid alleviates renal fibrosis by reducing lipid accumulation in diabetic kidney disease through suppressing the Notch1 and Stat3 signaling pathway[J]. *Ren Fail*, 2024,46(2):2371988.
- [42] Zhu Q, Zeng J, Li J, et al. Effects of compound centella on oxidative stress and Keap1-Nrf2-ARE pathway expression in diabetic kidney disease rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020,2020:9817932.
- [43] Adelusi TI, Du L, Hao M, et al. Keap1/Nrf2/ARE signaling unfolds therapeutic targets for redox imbalanced-mediated diseases and diabetic nephropathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020,123:109732.
- [44] Liu Y, Wang S, Jin G, et al. Network pharmacology-based study on the mechanism of ShenKang injection in diabetic kidney disease through Keap1/Nrf2/Ho-1 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023,118:154915.
- [45] El Ouarrat D, Isaac R, Lee YS, et al. TAZ is a negative regulator of PPAR γ activity in adipocytes and TAZ deletion improves insulin sensitivity and glucose tolerance[J]. *Cell Metab*, 2020,31(1):162-173.
- [46] Hernandez - Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PPARgamma in metabolism, immunity, and cancer: unified and diverse mechanisms of action[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021,12:624112.
- [47] Lecarpentier Y, Claes V, Vallée A, et al. Interactions between PPAR gamma and the canonical Wnt/Beta-Catenin pathway in type 2 diabetes and colon cancer[J]. *PPAR Res*, 2017,2017:5879090.
- [48] Sui Z, Sui D, Li M, et al. Ginsenoside Rg3 has effects comparable to those of ginsenoside re on diabetic kidney disease prevention in db/db mice by regulating inflammation, fibrosis and PPAR γ [J]. *Mol Med Rep*, 2023,27(4):84.
- [49] 温智勇,夏金金,江伟强. 肾康丸联合舒洛地特软胶囊治疗气阴两虚型糖尿病肾病疗效及对患者尿微小RNA-192表达的影响[J]. 河北中医,2020,42(7):1028-1033.
- [50] Zhou W, Chen MM, Liu HL, et al. Dihydroartemisinin suppresses renal fibrosis in mice by inhibiting DNA-methyltransferase 1 and increasing Klotho[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022,43(10):2609-2623.
- [51] Majumder S, Hadden MJ, Thieme K, et al. Dysregulated expression but redundant function of the long non-coding RNA HOTAIR in diabetic kidney disease[J]. *Diabetologia*, 2019,62(11):2129-2142.
- [52] Qin W, Chung AC, Huang XR, et al. TGF- β /Smad3 signaling promotes renal fibrosis by inhibiting miR-29[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011,22(8):1462-1474.
- [53] Yang J, Shen Y, Yang X, et al. Silencing of long noncoding RNA XIST protects against renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy via microRNA-93-5p-mediated inhibition of CDKN1A[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019,317(5):F1350-F1358.
- [54] Zhang Y, Deng Y, Yang Y, et al. Polysaccharides from *Dendrobium officinale* delay diabetic kidney disease interstitial fibrosis through LncRNA XIST/TGF- β 1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024,175:116636.
- [55] Forbes JM, Thorburn DR. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018,14(5):291-312.
- [56] Wang Y, Yu L, Li Y, et al. Supplemented Gegen Qinlian decoction formula attenuates podocyte mitochondrial fission and renal fibrosis in diabetic kidney disease by inhibiting TNF- α -mediated necroptosis, compared with empagliflozin[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024,334:118572.
- [57] Hu H, Li W, Hao Y, et al. Baicalin ameliorates renal fibrosis by upregulating CPT1 α -mediated fatty acid oxida-

- tion in diabetic kidney disease[J]. *Phytomedicine*, 2024, 122:155162.
- [58] 宋宜耘,于慧,李宪花. 线粒体损伤与糖尿病肾脏疾病的研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*,2023,23(10):858-862.
- [59] Liu T, Yang Q, Zhang X, et al. Quercetin alleviates kidney fibrosis by reducing renal tubular epithelial cell senescence through the SIRT1/PINK1/mitophagy axis[J]. *Life Sci*, 2020,257:118116.
- [60] Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1429-1437.
- [61] Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2003,112(12):1776-1784.
- [62] Li J, Pang Q, Huang X, et al. 2-dodecyl-6-methoxycyclohexa-2, 5-diene-1, 4-dione isolated from *averrhoa carambola* L. root inhibits high glucose-induced EMT in HK-2 cells through targeting the regulation of miR - 21 - 5p/Smad7 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024,172:116280.
- [63] 曹延萍. 内质网应激在糖尿病肾损害过程中的作用及其机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2011.
- [64] Xu S, He L, Ding K, et al. Tanshinone II A ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy, partly by attenuating PERK pathway-induced fibrosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020,14:5773-5782.
- [65] Zhang L, Yang F. Tanshinone II A improves diabetes-induced renal fibrosis by regulating the miR - 34 - 5p/Notch1 axis[J]. *Food Sci Nutr*, 2022,10(11):4019-4040.
- [66] Song L, Zhang W, Tang SY, et al. Natural products in traditional Chinese medicine: molecular mechanisms and therapeutic targets of renal fibrosis and state-of-the-art drug delivery systems[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170:116039.

(收稿日期:2024-10-08)

(本文编辑:田 甜)

· 简讯 ·

《外科理论与实践》杂志征稿、征订启事

《外科理论与实践》杂志是上海交通大学医学院附属瑞金医院编辑出版的一本外科专业刊物,国内外公开发刊。创刊于1996年。

本刊以普通外科和肿瘤外科学的基础和临床研究为重点,设有述评、专家论坛、论著、研究报道、病例报告、综述、讲座、专题讨论、技术方法及国内外大型会议报道等栏目。2000年列入国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,并被“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘)”、“中国学术期刊综合评价数据库”、“中国医学文摘·外科学”等收录。

本刊为双月刊,采用全铜版纸彩色印刷、大16开、88页。每期定价人民币18元,全年108元。本刊欢迎从事

外科专业的临床、科研和教学人员来稿和订阅。国内统一连续出版物号:CN 31-1758/R,国际标准连续出版物号:ISSN 1007-9610,邮发代号:4-607。

欢迎各位读者向当地邮政局或直接向《外科理论与实践》杂志编辑部订阅!

编辑部地址:上海市打浦路15号中港汇黄浦48楼4809室,邮政编码:200025

电话:021-64374749

传真:021-64374749

E-mail: surgj@163.com

(《外科理论与实践》编辑部)