

综述

调控线粒体自噬治疗糖尿病肾病

朱蓉蓉¹, 王俭勤^{2*}¹兰州大学第二医院, 兰州 730030;²兰州大学第二临床医学院, 兰州 730000)

摘要: 糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是一种与糖尿病相关的慢性微血管并发症, 是全球终末期肾病的重要原因。DKD的发生机制异常复杂, 线粒体自噬异常是DKD重要的发生机制。高糖(high glucose, HG)可打乱线粒体自噬相关通路, 导致DKD的进展。目前, 治疗DKD的方法众多, 但没有有效的药物能防止DKD进展为终末期肾脏疾病(end stage renal disease, ESRD)。近年来, 大量研究证明, 调控线粒体自噬可延缓DKD的进展。因此, 通过相关途径调控线粒体自噬防治DKD进展成为近年来具有潜力的治疗策略。本文就线粒体自噬在DKD中的发生机制以及调控线粒体自噬治疗DKD的研究进展作一综述, 以期为临床治疗DKD提供新思路。

关键词: 糖尿病肾病; 线粒体自噬; 炎症反应; 氧化应激

The treatment of diabetic kidney disease through regulating mitochondrial autophagy

ZHU Rongrong¹, WANG Jianqin^{2*}¹Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China;²The Second Clinical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD) is a chronic microvascular complication associated with diabetes mellitus and represents a leading cause of end-stage renal disease (ESRD) globally. The pathogenesis of DKD is multifaceted, with mitochondrial dysfunction and impaired autophagy playing pivotal roles. Elevated glucose levels can disrupt mitochondrial autophagy pathways, contributing to the progression of DKD. Despite numerous therapeutic approaches, there is an unmet need for effective pharmacological interventions to prevent the advancement of DKD to ESRD. Recent evidence has highlighted that modulating mitochondrial autophagy may delay the progression of DKD. Consequently, targeting mitochondrial autophagy via relevant pathways has emerged as a promising therapeutic strategy. This review aims to elucidate the mechanisms underlying mitochondrial autophagy in DKD and summarize recent advancements in this field, providing novel insights for the clinical management of DKD.

Key Words: diabetic kidney disease; mitochondrial autophagy; inflammatory response; oxidative stress

收稿日期: 2024-11-05

基金项目: 甘肃省临床医学研究中心项目(PF2134044[21JR7A436]); 甘肃省教育厅项目(2022B-050); 兰州市科技局人才创新项目(2021-RC-94); 兰州大学第二医院萃英项目(CY2021-QN-B01)

第一作者: E-mail: 11596139@qq.com

*通信作者: E-mail: wangjianqin@medmail.com.cn

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是由糖尿病诱发的微血管并发症之一, 以肾脏结构和功能的逐渐恶化为特征, 是慢性肾病与终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因^[1]。研究显示, 30%~40%的糖尿病患者将发展为DKD^[2]。DKD的初期表现为肾小球的超滤和肥大, 随着病程发展, 肾小球滤过功能受损, 导致尿蛋白的异常排泄和细胞外基质(extra-cellular matrix, ECM)的过量堆积, 进一步引发类囊体基质的堆积、肾小球肥大及结节性硬化与间质纤维化, 最终可能演变为ESRD^[3]。目前, DKD的管理策略通常包括减轻体重、控制血压与血糖水平以及采用肾素-血管紧张素系统抑制剂(renin-angiotensin system inhibitor, RASI), 如血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB), 这些治疗被视为控制DKD进展的一线选择^[4]。但是, 长期使用这些药物会产生一些不良反应, 如ACEI可能导致血管性水肿, ARB有导致高钾血症的风险^[5,6]。因此, 寻求新的治疗策略或药物来解决DKD或减轻疾病进展是必要的。

线粒体呈双层膜状, 通常被誉为细胞中的“能量工厂”, 通过氧化磷酸化作用生成细胞所需的主要能量来源三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)^[7]。人体中的肾脏依赖于大量的ATP以支持其复杂的代谢功能, 其氧气消耗量和线粒体密度仅位居心脏之后。线粒体不仅是推动细胞功能的核心动力, 还是调控细胞命运(包括凋亡、自噬及坏死)的关键因素。线粒体自噬(即通过有选择性的降解过程清除损伤的线粒体)对于免疫细胞功能的调节、炎症的缓解以及寿命的延长具有重要作用, 而其失衡则可能引发细胞损伤甚至死亡^[8]。线粒体自噬的这一机制具有保持细胞内线粒体的数量和质量控制的作用^[9]。线粒体自噬在细胞生理中具有两面性。在适当水平下, 它通过清除受损的线粒体有助于降低细胞死亡率和减轻组织损害。但是, 当过度激活或功能出现障碍时, 线粒体自噬可能会打乱细胞的能量平衡, 引发更多的细胞凋亡, 从而加剧疾病进程^[10]。因此, 将线粒体自噬作为DKD治疗的新靶点, 可能开辟治疗该病的新视野。本文重点讨论通过调控线粒体自噬治疗DKD的最

新研究进展, 旨在为DKD的防治策略提供科学依据。

1 线粒体自噬与DKD

DKD发生机制异常复杂, 目前认知已较为深入。传统上认为该病的发生与糖代谢紊乱、血液流变学异常、血流动力学异常及氧化应激等有关。线粒体自噬在DKD的发生发展中具有关键作用。因此, 本文将从以下方面进行阐述。

1.1 线粒体自噬

线粒体作为细胞的能量工厂, 在细胞中起着举足轻重的作用。维护线粒体的功能和结构完整性对于细胞生理学的正常运作至关重要。作为一种高能化合物, ATP的主要合成场所是线粒体。此外, 线粒体还在调控多种第二信使系统, 包括钙离子(Ca^{2+})、环磷酸腺苷和活性氧(reactive oxygen species, ROS)中均扮演着关键角色。研究显示, 线粒体自噬不但降低了ATP生成, 还会增加氧化应激^[11]。受损线粒体的及时移除对于恢复和维护线粒体功能是必需的。这种通过自噬机制针对性地清除或分解受损线粒体的过程称为线粒体自噬^[12,13]。线粒体自噬是一种防卫机制, 专门清除细胞内受损或功能失常的线粒体, 从而保证线粒体的质量和生理功能。总之, 细胞在应激反应清除异常线粒体的过程中, 线粒体自噬是必不可少的。受损线粒体的增多或积聚加重许多疾病的发生和发展。在正常生理条件下, 细胞内线粒体自噬可以使功能失调的线粒体及时被识别和清除, 从而为正常线粒体提供充足的原材料, 保证细胞的能量供应, 维持细胞内环境平衡。而不充分的线粒体自噬将导致功能失调线粒体的积累, 进而造成细胞内ATP水平降低, ROS水平升高。过剩的线粒体ROS与细胞内的蛋白质、脂质及核酸发生反应, 造成氧化性损害并触发细胞凋亡。线粒体自噬与多种病症的形成有关, 如癌症、神经系统退行性疾病、心血管疾病及代谢异常^[9]。在肾脏中, 特定细胞如近端小管细胞具有丰富性的线粒体, 主要依靠氧化磷酸化过程产生必需的ATP, 从而为物质的重新吸收提供必要的能量支持。相比之下, 肾脏中的足细胞、内皮细胞及系膜细胞则主要通过糖酵解过程满足能量需求。在DKD的早期阶段,

肾脏通过激活线粒体自噬机制，清除受损线粒体，以维护细胞功能并防止进一步的组织损伤。随着病症加剧，线粒体动力蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)过度活跃导致线粒体分裂频率升高，同时线粒体的合并和自噬功能受阻。这会导致线粒体外膜破裂，损坏的线粒体碎片积聚并降低ATP生成。长期的高糖(high glucose, HG)状态促使内皮细胞损伤、足细胞支架重建以及系膜扩展。这些变化破坏了肾脏的滤过屏障，导致蛋白尿。此外，细胞膜电位下降激发了混乱的自噬信号，进一步加剧了DKD的发展^[14]。因此，线粒体自噬机制的调控是DKD发病过程中的关键环节，也是防止DKD进展为ESRD的有效靶点。

1.2 DKD的发生机制

DKD的发病过程异常复杂，涉及多重途径与调节因子。这种疾病的形成是由于体内稳态机制的失衡，包括血流动力学的改变、代谢功能的失调以及多种激素和生物活性物质的异常合成与积累。在DKD的多因素发病机制中，若干关键生物因子，如血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang-Ⅱ)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在DKD中发挥核心作用。此外，晚期糖化终产品、转化生长因子-β1(transforming growth factor-beta 1, TGF-β1)、结缔组织生长因子、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)

以及丝裂原激活蛋白激酶和ROS也参与了病理过程，共同推动该疾病的进展。这些分子通过异常激活，共同推动了DKD的病理进程，显示了其在疾病中的重要性和相互作用的复杂性^[15]。这些生物途径通过多种介质互相交互作用，并且具有复杂的相互依存关系。例如，Ang-Ⅱ触发的氧化应激可导致细胞损伤，此过程通过激活RAAS进一步恶化。类似的，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADPH)氧化酶的活化可增强TGF-β的表达，而TGF-β也能通过上调NADPH氧化酶来促进ROS的生成。这些相互作用的复杂性导致了DKD的致病机制至今未能完全明确，同时每个生物途径在促进DKD中的具体角色也尚未完全确定^[16](表1)。

1.2.1 氧化应激的作用

氧化应激在DKD的病理生理过程中起着核心作用。调节氧化应激可有效缓解由链脲佐菌素诱发的DKD的临床症状。这种应激是由于氧化剂与抗氧化剂间的不平衡导致的组织氧化损害^[17]。氧化应激是多条与DKD发展相关的生物途径的交汇点^[17]，包括HG环境的直接作用。在HG环境下，ROS的增加是DKD发展的关键因素。HG诱导的氧化应激通过增加促炎巨噬细胞渗透并提高炎症细胞因子的表达，从而加剧局部与系统性炎症反应。氧化应激会对足细胞、系膜细胞和内皮细胞造成

表 1 DKD的发生机制

项目	机制
传统DKD的发生机制	氧化应激作用 直接作用：HG增加促炎巨噬细胞渗透、提高炎症细胞因子的表达引起氧化应激，直接损害足细胞、系膜细胞和内皮细胞，引发蛋白尿及肾间质纤维化的发生 间接作用：氧化应激激发Ang-Ⅱ、PKC以及TGF-β的表达，Ang-Ⅱ、TGF-β激活系膜细胞中NADPH氧化酶的活性，ROS的产生增多，引起系膜细胞中ECM的过度重构，推动肾小管纤维化的发展，加剧肾脏病变
	RAAS作用 糖尿病中RAAS的激活引起多种RAAS成分及其对应的受体表达，显著影响肾小球的血流动力学及其结构变化，促进DKD的进展
	炎症作用 肾脏病变中代谢异常、生化紊乱及血液动力学变化触发炎症反应，引起IL-6、TNF-α、TGF-β1及IL-18升高，直接损害肾脏结构，同时触发EMT，促使ECM的过量堆积，加剧病情进展
DKD中的线粒体自噬	肾小球足细胞 HG环境下足细胞中SRC蛋白的磷酸化活性增强，线粒体自噬作用减弱，也可导致足细胞中PINK1的表达量降低，白蛋白的通透性增加、葡萄糖的吸收减少，胰岛素信号的传导异常，引起足细胞凋亡，导致DKD进展
	肾小球系膜细胞 HG条件下LC3阳性表达降低，同时ROS和纤维连接蛋白增加，mTOR信号途径活化，激活了IL-1β和TNF-α等炎症因子，阻碍线粒体自噬，导致系膜细胞纤维化及增殖，加剧病情进展
	肾小球内皮细胞 线粒体自噬缺失，窗孔结构的完整性受到破坏，从而影响的内皮细胞，导致足细胞功能障碍。内皮细胞的受损，导致足细胞的存活减少，进而促成肾小球硬化。反之，足细胞的减损扰乱内皮细胞的线粒体自噬平衡，增强氧化应激反应，从而引起DKD进展
	肾小管细胞 DKD病程中，肾小管损害逐渐加剧，伴随DUSP1和Nix蛋白表达水平下降，抑制了线粒体自噬的发生，导致肾小管上皮细胞提前衰老，加速肾功能的下降，加剧了疾病进展

直接损害, 引发蛋白尿及肾间质纤维化的演进^[18]。此外, 由于肾小球对氧化损伤具有较高的敏感性, 其在受损过程中表现得比其他肾脏结构更为显著且严重^[19]。众所周知, HG环境下DNA、脂质和蛋白质的损伤与ROS的增加及后续的氧化应激有关^[20]。此外, 氧化应激能间接激活其他病理途径, 引发进一步的损伤, 反之亦然。在持续的HG环境下, 氧化应激激发了Ang-Ⅱ、PKC以及TGF- β 等关键生物标志物的水平升高, 这些标志物反过来又加剧了氧化应激的强度, 形成了恶性循环。具体来说, Ang-Ⅱ通过激活NADPH氧化酶, 促进肾脏内ROS的增多。同时, HG环境下, TGF- β 加剧了系膜细胞中NADPH氧化酶的活性, 从而增加了ROS的产生。这些过程导致ROS浓度的持续增高, 进而触发TGF- β 的进一步激活, 引起系膜细胞中ECM的过度重构, 最终推动肾小管纤维化的发展, 加剧肾脏病变^[19]。这一连串的反应不仅揭示了氧化应激在DKD中的多面作用, 也突显了其作为治疗靶点的潜力。

1.2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用

在DKD的发展中, RAAS扮演了核心角色。通过阻断RAAS可以有效延缓DKD的进程, 此疾病的典型表现为蛋白尿的减少和肾功能受损。研究表明, 糖尿病中的RAAS显著影响肾小球的血流动力学及其结构^[21]。关于足细胞的研究进一步证实, 足细胞能够生成多种RAAS成分并具有对应的受体表达, 如肾素、醛固酮以及Ang-Ⅱ受体, 特别是Ang-Ⅱ 1型受体对RAAS的调控作用至关重要^[22]。

1.2.3 炎症的作用

有研究揭示, 虽然传统观点并未将DKD视为一种典型的炎症性疾病, 但免疫反应和炎症在其病理进程中扮演了关键角色^[19]。特别是肾脏炎症反应的加剧, 被证实在DKD的起始和演进中具有决定性影响。一系列研究指出, 白细胞、单核细胞和巨噬细胞的活跃参与以及炎症标志物如IL-1、IL-6和IL-18的表达增加与DKD的风险显著相关。DKD的病理生理过程受到系统性和肾脏组织层面炎症持续存在的深刻影响。此外, 肾脏病变中可见的代谢异常、生化紊乱及血液动力学变化均可能触发炎症反应。涉及的炎症因子包括IL-6、TNF- α 、TGF- β 1及IL-18, 这些因子在血液中水平

升高, 是DKD进程中的关键介入因素^[23]。在DKD的发展中, 肾脏的炎症细胞积累与疾病的严重程度紧密相关, 表明炎症在病理进程中扮演了关键角色。在肾脏微环境中, 这些细胞积极产生和释放多种促炎及促纤维化因子, 直接侵害了肾脏结构的完整性。同时, 这一过程也触发了上皮至间质的转变(epithelial mesenchymal transformation, EMT), 促使ECM的过量堆积, 加剧病情发展。这些细胞因子和介质不仅促进肾损伤的发生和演进, 还强化和维持现有的炎症反应, 加剧病情。这些发现强调了在DKD的治疗与管理中, 瞄准炎症反应治疗的潜在价值。

1.3 DKD中的线粒体自噬

随着DKD的发展, 线粒体动态平衡失调, 其裂变活性加剧而融合与自噬过程受到抑制。这导致线粒体外膜的完整性受损, 进而引起损伤线粒体碎片的积累。这些碎片在细胞内累积加剧了ATP的生成障碍。在长期HG环境下, 电子的过剩产生并在传输至氧气的过程中形成超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$), 其是ROS的前驱物。当产量超越细胞的抗氧化能力时, ROS可引发一连串的病理反应, 包括内皮细胞的损伤、足细胞骨架的重组和系膜的扩张。这些改变最终损害肾脏的过滤能力, 并导致蛋白尿的发生。同时, 细胞膜电位的持续降低激发自噬信号, 导致线粒体自噬过程混乱, 加快DKD的发展。因此, 掌握并调节线粒体自噬过程对于理解和干预DKD至关重要。

1.3.1 足细胞与线粒体自噬

肾小球的结构稳定性依赖于足细胞及其复杂的细胞骨架和ECM。这些结构对线粒体功能的完整性极其敏感。在持续的HG环境中, 线粒体可能遭受损伤和分解; 同时, 这种环境也可能抑制自噬体和溶酶体的正常形成, 导致氧化应激增加, 最终触发足细胞的损伤乃至细胞死亡。Zheng等^[24]的研究显示, 在HG环境中, 实验小鼠的足细胞显示出SRC蛋白的磷酸化活性增强, 这一过程阻碍了线粒体外膜蛋白含FUN14域蛋白1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1)调控的线粒体自噬作用。应用SRC抑制剂可以有效地纠正这种自噬的异常状态, 并促进线粒体电位的恢复, 从而减轻足细胞的凋亡现象, 并有助于降低血中肌酐和尿蛋白的

水平。然而,在缺乏FUNDC1的情况下, SRC抑制剂失去了其保护功能,这揭示了SRC抑制剂保护效应对特定分子通路的依赖性。TXNIP的功能与足细胞的氧化应激管理和细胞表型维持密切相关,其删除后可以抑制由哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian rapamycin target protein, mTOR)信号途径介导的HG环境下nephrin和synaptopodin的表型变化以及ROS的形成,并防止糖尿病小鼠足细胞功能衰竭^[25]。同时,研究表明,在HG条件下,足细胞中PINK1的表达量降低,导致白蛋白的通透性增加并抑制葡萄糖的吸收,这些变化进一步影响了胰岛素信号的正常传导^[26]。这些观察结果揭示了PINK1/Parkin、FUNDC1/SRC及TXNIP在调节足细胞氧化应激反应中的作用,它们通过恢复膜电位和维护胰岛素信号完整性,构成了足细胞抵御病理状态的核心防御机制。

1.3.2 系膜细胞与线粒体自噬

系膜细胞占肾小球细胞的三分之一,位居肾毛细血管间,为其提供关键的结构支撑。此外,这些细胞通过影响血管结构,调控肾脏内的血流动力学^[27]。在HG环境下,系膜细胞会过度产生胶原蛋白和纤维连接蛋白,导致ECM的堆积,随之引起系膜细胞的膨胀、功能丧失和血管阻塞,进而触发系膜纤维化。该过程与线粒体自噬紧密相关。Wei等^[28]研究,系膜细胞在HG条件下LC3阳性表达降低,同时ROS和纤维连接蛋白增加, mTOR信号途径活化,这些反应激活了IL-1 β 和TNF- α 等炎症因子,阻碍线粒体自噬,引发系膜细胞纤维化及其增殖。Chen等^[29]的研究发现, HG状态下,小鼠系膜细胞中SRC蛋白磷酸化增强,与胶原蛋白IV积聚有关。应用SRC抑制剂能够抑制胶原蛋白IV的形成并激活线粒体自噬,这一双重作用为DKD的治疗策略提供了新的视角。虽然相关研究尚在初步阶段,但针对线粒体自噬的抗系膜纤维化策略以及深入探讨SRC、mTOR等信号通路,可能为延缓DKD的发展提供新的治疗思路。

1.3.3 内皮细胞与线粒体自噬

肾小球的内皮细胞通过特有的窗孔结构实现其关键的滤过功能。这种结构在蛋白尿的发生中比足细胞损伤更为关键。内皮细胞的功能障碍与蛋白尿的关联性显著。线粒体自噬作为一种保护性

机制,对内皮细胞具有维持血管健康、抗衰老的作用,而自噬途径的缺陷则可能导致微血管发育不良。有研究表明,肾小球内皮细胞与足细胞之间存在复杂的互动关系^[30]。窗孔结构的完整性受到线粒体自噬缺失影响的内皮细胞可导致足细胞功能障碍。内皮细胞的受损不仅影响足细胞的存活,促成肾小球硬化;足细胞的减损也可能扰乱内皮细胞的线粒体自噬平衡,增强氧化应激反应^[31]。线粒体自噬在抵御HG环境下内皮细胞受损中起着保护作用,且在肾小球细胞间的相互调控中扮演重要角色。未来的研究应聚焦于深入探讨线粒体自噬与氧化应激如何参与内皮细胞的衰老过程及其在足细胞与内皮细胞间相互作用中的功能。这些研究可能为DKD的治疗提供新的策略。

1.3.4 小管细胞与线粒体自噬

肾脏小管细胞构成肾皮质90%的组成部分,对电解质的回吸收过程依赖于线粒体的能量转运。随着对DKD研究的深入,学界的注意力已从肾小球病理逐渐转向肾小管损伤。在DKD的早期阶段, HG环境对血流动力学造成的改变导致近端肾小管功能过度激活,增强钠的重吸收,而对远端肾单位和致密斑的钠输送减少。这种改变触发了下调的管球反馈机制,进而引起近端小管的缺氧状态、线粒体的结构断裂和ATP生成减少,最终导致肾小管结构的萎缩与坍塌。在DKD进程中,肾小管损伤逐渐加剧,伴随双特异性磷酸酶1(dual specific phosphatase 1, DUSP1)和Nip3样蛋白X(NIP3-like protein X, Nix)表达水平下降,显著抑制了自噬体的形成。这一过程导致损伤线粒体累积,推动肾小管上皮细胞提前衰老,并加速肾功能的下降。而提升DUSP1和Nix的表达则能有效恢复自噬流程,增强线粒体的自噬效率,并有效降低ROS生成和小管细胞的凋亡过程^[32,33]。Chen等^[34]的研究显示,在DKD患者中,光链介导的自噬蛋白视神经磷酸酶(optineurin, OPTN)与IL-1 β 和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症标志物呈负相关性。OPTN具有泛素结合域,该结构域能够结合多泛素化底物,并通过激活PINK1/Parkin途径促进线粒体自噬,有效地阻止炎症小体的形成。这项研究揭示了深入探讨PINK1/Parkin、DUSP1、

Nix/BNIP3、TXNIP等自噬通路, 为开发治疗DKD相关肾小管病变的新策略提供了希望。

综上所述, 根据DKD的发生机制, 结合目前临床上治疗DKD的手段, 发现目前的治疗方式主要针对DKD中的氧化应激、RASS、炎症作用进行干预。目前, 这些治疗方式不仅存在各种不良反应, 更没有有效药物防止DKD进展为ESRD。近年来, 研究证明, 线粒体自噬在DKD发生发展中起关键作用。因此, 调控线粒体自噬途径可能成为DKD新的治疗靶点, 也提示临床治疗策略不应局限于当前的一线治疗, 更应该注重重新治疗靶点药物的研发及应用。

2 调控线粒体自噬治疗DKD的研究现状

目前对DKD的管理策略主要聚焦于控制血糖、血压和血脂水平, 以降低心血管并发症的风险。在此基础上, 探索新的治疗目标显得尤为关键。近期研究强调, 针对线粒体的疗法不仅能够有效应对DKD, 还能保护肾脏。同时, 随着中医药现代化的推进, 中药的活性成分在治疗糖尿病及其相关疾病方面显示出潜力, 为治疗DKD等慢性疾病开辟了新的途径。

2.1 中药的应用情况

2.1.1 中药方剂

黄芪丹参汤由黄芪和丹参组成。这两种成分的提取物都能抑制Drp-1的表达并调节PINK1/Parkin通路。这种调节导致线粒体自噬的改善, 反过来减轻了DKD小鼠的肾损伤。表型分析实验显示, 小鼠肾小球肥大以及类囊体细胞和类囊体基质的增加得到显著改善, 黄芪丹参汤治疗改善了小鼠有蒂突触的广泛融合^[35]。金蟾益肾通络方是由八种中药组成的复方制剂, 通过稳定缺氧诱导因子1a(hypoxia-inducible factor 1a, HIF-1a), 激活PINK1/Parkin介导的细胞有丝分裂。HIF-1a能够通过促进HG环境中的有丝分裂来减轻肾小管细胞损伤^[36]。金蟾益肾通络方能降低DKD大鼠血清肌酐、血尿素氮、尿酸及24 h尿蛋白的浓度, 增加线粒体呼吸浓度, 并增加线粒体呼吸链复合物 I、III 和IV的活性, 从而保护肾小管免受DKD条件下线粒体自噬和凋亡的影响^[37]。当归补血汤由当归和党参按5:1的比例组成, 具有益气生血、化瘀的功效。

研究表明, 当归补血汤可提高过氧化物酶体增殖物共激活因子1a(proliferator activating receptor gamma coactivator 1a, PGC-1a)的mRNA和蛋白质表达水平, 降低NLRP3、IL-1 β 的mRNA和蛋白质表达水平, 改善DKD大鼠足细胞线粒体自噬, 减轻氧化应激, 减轻炎症反应, 延缓DKD进展^[38]。临床试验表明, 当归补血汤能有效降低DKD患者的血糖、血脂和尿蛋白水平, 具有保护肾功能的作用^[39]。通络益肾方由十种中药组成, 可增强DKD大鼠过氧化物酶体增殖物激活PGC-1a、线粒体转录因子A的mRNA表达, 恢复线粒体膜电位, 促进线粒体生物合成^[40]。PGC-1a已被证实促进线粒体生成、恢复线粒体膜电位和影响线粒体质量控制方面发挥作用^[41]。通络益肾方联合坎地沙坦在临床上可延缓DKD患者的肾功能损害, 中西医结合治疗DKD疗效显著。上述实验结果表明, 中药配方具有降低血糖、减少蛋白尿和增强肾功能的功效。这些配方通过调节线粒体自噬、线粒体呼吸链功能障碍、氧化应激和其他途径在治疗DKD中具有前景。

2.1.2 中药复方

固肾解毒胶囊通过下调DKD大鼠肾脏促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 related X protein, Bax)的表达, 上调B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)的表达, 调节线粒体凋亡通路。Bax和Bcl-2是细胞凋亡的两个关键标志物, 在HG诱导的足细胞凋亡中起关键作用^[42]。同时, DKD大鼠足细胞标记物podocin和nephrin也被固肾解毒胶囊上调, 提示固肾解毒胶囊可能通过调节线粒体自噬在保护肾脏方面发挥作用^[43]。三黄益肾胶囊已被证明在降低DKD患者的尿蛋白水平、显著增强肾功能和减轻肾脏病理损害方面具有临床疗效, 早期干预被证明效果显著。PINK1/Parkin介导的线粒体自噬与DKD密切相关。研究表明, 激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬可显著改善肾组织中的线粒体功能, 从而减轻DKD中的肾损伤^[44]。过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶是清除各种细胞的ROS和应对应激所必需的抗氧化酶^[45]。三黄益肾胶囊能有效改善肾功能, 降低胰岛素抵抗, 提高抗氧化能力; 还能促进PINK1/Parkin介导的线粒体自噬并抑制NLRP3炎性囊泡的活化, 从而改善线粒体损伤

和炎症反应^[46]。以上结果提示,中药复方可减少足细胞凋亡,改善类囊体基质沉积,减轻肾小管损伤,从而减少炎症反应,其机制与线粒体自噬的增强和氧化应激的减弱有关。

2.2 其他药物应用情况

DKD是糖尿病的主要并发症之一。由于常规药物的不良反应,已经探索了各种天然物质来预防DKD,如(多)酚、白藜芦醇、芒果苷、芹菜素等^[47,48]。薯蓣皂苷元(diosgenin, DIO)是从山药中提取的一种天然活性成分,具有抗氧化、抗炎、降血糖等作用。DIO通过调节CaMKK2介导的AMPK-mTOR和PINK1-MFN2-Parkin通路增强线粒体自噬来防止DKD的进展^[49]。此外,研究表明,二甲双胍通过上调Nrf2表达,部分逆转DKD小鼠肾脏线粒体的自噬功能,从而减轻肾脏衰老^[50]。王孙萍等^[51]发现,泛酸有助于降低DKD db/db小鼠尿ACR水平,改善肾脏病理变化,其可能机制为通过调控PINK1/Parkin通路,激活线粒体自噬,延缓DKD进展。还有研究表明,维生素D受体的激活可通过调节MFN2-SERCA2的表达而有助于恢复肾小管细胞中线粒体-内质网结构偶联的完整性^[52]。此外,维生素D受体的激活可恢复糖尿病大鼠肾小管细胞的线粒体自噬功能,增加基质金属蛋白酶和线粒体ATP水平,抑制线粒体ROS的产生^[52]。

3 总结与展望

目前,DKD的传统治疗主要基于血压和血糖控制,以及使用RASi作为DKD的一线药物。但是,长期使用这些药物会产生一些不良反应,这不仅大大降低了患者的生活质量,也给家庭和社会带来了沉重的负担。目前的一线药物治疗DKD不仅不良反应大,且没有有效药物可以防止DKD进展为ESRD。因此,探索DKD的新型治疗靶点具有重要的临床意义。已有大量研究表明,针对线粒体的治疗策略能够有效改善DKD并起到保护肾脏的作用。因此,线粒体自噬作为DKD治疗的潜在靶点,有望为DKD的治疗提供全新突破。本文结合线粒体自噬在DKD中的发生机制,汇总了通过调控线粒体自噬治疗DKD的最新药物,但目前此类药物多为中药,临床上应用范围较为局限,且安

全性和特异性有待评估。调控线粒体自噬治疗DKD的西药研发及应用仍有所欠缺,目前通过调控线粒体自噬减轻症状并延缓DKD进展是一种有效的治疗策略及手段。本文提示,临床上治疗DKD不应局限于当前的一线治疗方案,更应该注重新治疗靶点药物的研发及应用,以及中药与目前一线药物的联合使用,以期在防止DKD进展为ESRD中取得新突破。伴随中药现代化的不断推进,众多研究已证实,中药活性成分在糖尿病及其相关并发症的治疗中展现出显著疗效。尽管中药及其复方制剂在对抗DKD方面的机制复杂多变,必须基于循证医学原则,推动系统的临床试验研究,以确立中药在DKD治疗和预防中的科学效用和应用基础。在DKD的治疗中,中药在解决线粒体自噬方面既有优势又有局限性。在安全性方面,与某些药物治疗相比,中药通常可以提供更高的安全性和耐受性,使其适合长期疾病管理;在个体化治疗方面,中药强调辨证论治和个体化治疗,能够根据每个患者独特的身体和医学特征制定量身定制的治疗方案,从而提高治疗的特异性和有效性。DKD的发病机制是多方面的,往往涉及多种因素的汇合。自噬和凋亡是DKD的显著贡献者,而肾脏中的氧化应激和炎症反应一直是研究的焦点。新的研究强调了铁凋亡、肠道微生物群、肌因子、免疫反应和其他途径在DKD发病机制中的作用。这些机制可能在肾脏环境中协同相互作用,如由线粒体自噬诱导的DKD可能与铁凋亡的发生一致。但是目前的研究主要针对孤立的机制,DKD的多个途径的相互作用没有得到充分探讨。此外,中药具有多靶点、多途径、多途径治疗疾病的优势,但口服生物利用度低、靶点特异性不明确等局限性阻碍了药物开发。在治疗策略方面,缺乏对中药和现代药物治疗联合使用的指导,需要建立标准化的DKD治疗方案。将中药与纳米药物相结合,以精确靶向肾脏并解决口服生物利用度低的问题,中西医结合可能是治疗DKD的最佳途径。

作者贡献声明:

朱蓉蓉:文章选题、撰写;

王俭勤:写作指导、论文审阅。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Zhao D, Zhong R, Wang X, et al. Mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy: insights and therapeutic avenues from traditional Chinese medicine. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1429420
- [2] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease. *Med Clin N Am*, 2023, 107(4): 689-705
- [3] Song S, Shi C, Bian Y, et al. Sestrin2 remedies podocyte injury via orchestrating TSP-1/TGF- β 1/Smad3 axis in diabetic kidney disease. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 663
- [4] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449
- [5] Scott SA, Nicoletti P. Novel Pharmacogenomic locus implicated in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(7): 710-712
- [6] Huang Y, Zhang YY, Ma L, et al. Adverse events of Sacubitril/Valsartan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(2): 202-210
- [7] Kummer E, Ban N. Mechanisms and regulation of protein synthesis in mitochondria. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(5): 307-325
- [8] Cleveland KH, Schnellmann RG. Pharmacological targeting of mitochondria in diabetic kidney disease. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(2): 250-262
- [9] Li A, Gao M, Liu B, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 444
- [10] 蒋亚. 白头翁皂苷B4通过调节线粒体自噬保护大鼠糖尿病肾病的作用及机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022
- [11] Ho HJ, Shirakawa H. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Cells*, 2022, 12(1): 88
- [12] Audzeyenka I, Bierzyńska A, Lay AC. Podocyte bioenergetics in the development of diabetic nephropathy: the role of mitochondria. *Endocrinology*, 2022, 163(1): bqab234
- [13] Lu Y, Li Z, Zhang S, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736-766
- [14] Ito M, Gurumani MZ, Merscher S, et al. Glucose- and non-glucose-induced mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 351
- [15] Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez RR, Fernandez-Fernandez B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: the road to 2030. *Kidney Int*, 2023, 103(2): 282-296
- [16] Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes*, 2019, 10(5): 269-279
- [17] Jin Q, Liu T, Qiao Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185317
- [18] Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3711
- [19] Darenskaya M, Kolesnikov S, Semenova N, et al. Diabetic nephropathy: significance of determining oxidative stress and opportunities for antioxidant therapies. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12378
- [20] Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*, 2019. doi: 10.26402/jpp.2019.6.01
- [21] Liu Y, Li L, Qiu M, et al. Renal and cerebral RAS interaction contributes to diabetic kidney disease. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 2925-2939
- [22] Semenikhina M, Bohovyk R, Fedoriuk M, et al. Renin-angiotensin system-mediated nitric oxide signaling in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2024, 327(3): F532-F542
- [23] Shang J, Wang L, Zhang Y, et al. Chemerin/ChemR23 axis promotes inflammation of glomerular endothelial cells in diabetic nephropathy. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3417-3428
- [24] Zheng T, Wang HY, Chen Y, et al. Src activation aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy via suppression of FUNDC1-mediated mitophagy. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 897046
- [25] Song S, Qiu D, Shi Y, et al. Thioredoxin - interacting protein deficiency alleviates phenotypic alterations of podocytes via inhibition of mTOR activation in diabetic nephropathy. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 16485-16502
- [26] Audzeyenka I, Rachubik P, Typiak M, et al. PTEN-induced kinase 1 deficiency alters albumin permeability and insulin signaling in podocytes. *J Mol Med*, 2022, 100(6): 903-915
- [27] Jensen BL. Live imaging of kidneys *in vivo* reveals impact of mesangial cells on glomerular capillaries and potential role in glomerular filtration. *Acta Physiologica*, 2021, 231(4): e13618
- [28] Wei L, Jian P, Erjiong H, et al. Ginkgetin alleviates high glucose-evoked mesangial cell oxidative stress injury, inflammation, and extracellular matrix (ECM) deposition

- in an AMPK/mTOR-mediated autophagy axis. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 98(4): 620-630
- [29] Chen HM, Dai JJ, Zhu R, et al. Parathyroid hormone-related protein induces fibronectin up-regulation in rat mesangial cells through reactive oxygen species/Src/EGFR signaling. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20182293
- [30] Shen Y, Chen W, Lin K, et al. Notoginsenoside Fc, a novel renoprotective agent, ameliorates glomerular endothelial cells pyroptosis and mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through regulating HMGS2 pathway. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155445
- [31] Zheng F, Ma L, Li X, et al. Neutrophil extracellular traps induce glomerular endothelial cell dysfunction and pyroptosis in diabetic kidney disease. *Diabetes*, 2022, 71(12): 2739-2750
- [32] Xu D, Chen P, Wang B, et al. NIX-mediated mitophagy protects against proteinuria-induced tubular cell apoptosis and renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(2): F382-F395
- [33] Lin Q, Li S, Jiang N, et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation. *Redox Biol*, 2019, 26: 101254
- [34] Chen K, Dai H, Yuan J, et al. Optineurin-mediated mitophagy protects renal tubular epithelial cells against accelerated senescence in diabetic nephropathy. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 105
- [35] Liu X, Lu J, Liu S, et al. Huangqi-Danshen decoction alleviates diabetic nephropathy in db/db mice by inhibiting PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *Am J Transl Res*, 2020, 12(3): 989-998
- [36] Yu L, Wang Y, Guo YH, et al. HIF-1 α alleviates high-glucose-induced renal tubular cell injury by promoting parkin/PINK1-mediated mitophagy. *Front Med*, 2021, 8: 803874
- [37] Zheng QY, Zhang X, Guo J, et al. JinChan YiShen TongLuo Formula ameliorate mitochondrial dysfunction and apoptosis in diabetic nephropathy through the HIF-1 α -PINK1-Parkin pathway. *J EthnoPharmacol*, 2024, 328: 117863
- [38] Jin HC, Qiang JW, Zhang GW, et al. Danggui buxuetang alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic kidney disease rats by improving mitochondrial dysfunction of podocytes. *Chin J Exp Trad Med Formul*, 2022, 31-40
- [39] 程丽颖, 王梦玺, 张翥, 等. 当归补血汤辅助治疗糖尿病肾病临床疗效的Meta分析. *中国全科医学*, 2021, 24(27): 3477-3483
- [40] Su X, Yu W, Liu A, et al. San-huang-yi-shen capsule ameliorates diabetic nephropathy in rats through modulating the gut microbiota and overall metabolism. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 808867
- [41] Halling JF, Pilegaard H. PGC-1 α -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(9): 927-936
- [42] Chen Y, Zhang L, Liu S, et al. Sam68 mediates high glucose-induced podocyte apoptosis through modulation of Bax/Bcl-2. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3728-3734
- [43] Zhang L, Yang Z, Zhao Y, et al. Renoprotective effects of Gushen Jiedu capsule on diabetic nephropathy in rats. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2040
- [44] Han Y, Tang S, Liu Y, et al. AMPK agonist alleviate renal tubulointerstitial fibrosis via activating mitophagy in high fat and streptozotocin induced diabetic mice. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 925
- [45] Jena AB, Samal RR, Bhol NK, et al. Cellular Red-Ox system in health and disease: the latest update. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114606
- [46] Li H, Wang Y, Su X, et al. San-huang-yi-shen capsule ameliorates diabetic kidney disease through inducing PINK1/Parkin-mediated mitophagy and inhibiting the activation of NLRP3 signaling pathway. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 2640209
- [47] Wang F, Li R, Zhao L, et al. Resveratrol ameliorates renal damage by inhibiting oxidative stress-mediated apoptosis of podocytes in diabetic nephropathy. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885: 173387
- [48] Song Y, Liu W, Tang K, et al. Mangiferin alleviates renal interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice through regulating the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 9481720
- [49] Zhong Y, Jin R, Luo R, et al. Diosgenin targets CaMKK2 to alleviate type II diabetic nephropathy through improving autophagy, mitophagy and mitochondrial dynamics. *Nutrients*, 2023, 15(16): 3554
- [50] 孙达. 二甲双胍通过Nrf2/PINK1途径调控线粒体自噬延缓糖尿病肾病肾小管上皮细胞衰老[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023
- [51] 王孙萍, 代培, 胡浩, 等. 基于PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬探讨泛酸对糖尿病肾病小鼠的影响. *新疆医科大学学报*, 2023, 46(8): 991-996
- [52] Chen H, Zhang H, Li A, et al. VDR regulates mitochondrial function as a protective mechanism against renal tubular cell injury in diabetic rats. *Redox Biol*, 2024, 70: 103062