

糖尿病肾病中足细胞的线粒体功能障碍与脂质代谢紊乱及中医药治疗探索

黄桢宇¹ 朱彩凤^{2*} 李亚好² 殷佳珍² 俞操¹

(1. 浙江中医药大学杭州临床医学院, 浙江 杭州, 310007;
2. 浙江中医药大学附属杭州市中医院肾内科, 浙江 杭州, 310007)

摘要: 糖尿病肾病 (Diabetic Nephropathy, DN) 作为糖尿病的微血管并发症之一, 临床上以白蛋白尿及肾小球滤过率进行性下降为特征。近年来足细胞损伤在 DN 发病机制中的作用已成为研究热点。血流动力学异常、氧化应激、自噬、凋亡、线粒体功能障碍及脂质代谢紊乱等均会导致足细胞损伤。本文讨论了 DN 患者足细胞损伤与线粒体功能障碍和脂质代谢紊乱之间的联系, 并概述靶向该途径及保护足细胞的现有中药单体及复方治疗。本文总结的研究结果可能为与足细胞损伤相关的 DN 管理提供潜在的治疗靶点和策略。

关键词: 糖尿病肾病; 足细胞; 线粒体功能; 脂质代谢; 中药单体及复方

中图分类号: R277.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-8011 (2025)-10-0001-06

Mitochondrial Dysfunction and Lipid Metabolism Disorder in Podocytes of Diabetic Nephropathy and Exploration of Traditional Chinese Medicine Treatment

HUANG Zhen-yu¹ ZHU Cai-feng^{2*} LI Ya-yu² YIN Jia-zhen² YU Cao¹

(1. Hangzhou College of Clinical Medicine, Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou Zhejiang, 310007, China;

2. Department of Nephrology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou Zhejiang, 310007, China)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN), one of the microvascular complications of diabetes, is clinically characterized by progressive decrease of albuminuria and glomerular filtration rate. In recent years, the role of podocyte injury in the pathogenesis of DN has become a focus of research. Hemodynamic abnormalities, oxidative stress, autophagy, apoptosis, mitochondrial dysfunction and lipid metabolism disorders all lead to podocyte injury. This paper discusses the relationship between podocyte injury and mitochondrial dysfunction and lipid metabolism disorder in diabetic nephropathy, and summarizes the existing Chinese medicine monomers and compound therapies targeting this pathway and protecting podocyte. The findings summarized here may provide potential therapeutic targets and strategies for the management of DN associated with podocyte injury.

Keywords: diabetic nephropathy; podocyte; mitochondrial function; lipid metabolism; Chinese medicine monomers and compound

糖尿病肾病 (Diabetic Nephropathy, DN) 作为糖尿病的肾脏并发症, 可见于约 40% 的糖尿病患者, 是我国最主要的继发性肾脏病^[1]。据预测中国的 DN 死亡人数呈上升趋势, 预计到 2030 年 DN 死亡人数将达到 88 803 人, 比 1990 年增加 223.2%^[2]。目前 DN 的治疗集中于血糖、血压及血脂的调

节。近年来, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂、第三代盐皮质激素受体拮抗剂等开辟了临床治疗 DN 的新路径, 但依旧具有显著的进行性肾功能下降的风险, 因此在 DN 的治疗策略上仍存在巨大的探索空间^[3]。

足细胞复杂的结构和功能维持, 包括肌动蛋白骨架及细胞外基质蛋白的调节和组织, 依赖于正常线粒体提供的高能量^[4]。线粒体除了提供能量外, 还参与包括氧化应激、细胞凋亡、脂质代谢等各种细胞过程, 且能调节细胞生长和细胞周期^[5]。研究显示, 成熟足细胞主要依赖线粒体的氧化磷酸化 (Oxidative Phosphorylation, OXPHOS) 进行能量供给^[6]。线

基金项目: 基于大数据及多中心 RCT 验证络病理论在膜性肾病应用的临床研究 (GZY-ZJ-KJ-23033); 朱彩凤全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (No. 国中医药人教函 [2022]75 号)。

作者简介: 黄桢宇 (2000—), 女, 汉族, 籍贯: 浙江省温州市, 硕士研究生在读, 研究方向: 肾内方向。

*** 通讯作者:** 朱彩凤, E-mail: zhucaifeng@126.com。

粒体功能障碍,如活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)增加或线粒体代谢失衡,可能导致足细胞受损^[7]。近年来,脂毒性受到了学术界的广泛关注。脂质是细胞内不可或缺的营养素,具有信号传导和免疫等多种功能。在脂质代谢能力有限的非脂肪细胞中,如足细胞,脂质代谢异常可通过代谢、炎症和氧化途径的激活等改变细胞稳态并促进细胞功能障碍^[8]。由脂质合成、转运、氧化分解共同参与维持的脂质稳态,会对足细胞功能产生重要影响。

本文综述了 DN 中足细胞损伤与线粒体功能障碍和脂质代谢紊乱之间的联系,并探讨当前中医药在这方面的治疗措施,旨在为未来的 DN 治疗提供新的思路。

1 DN 的足细胞损伤

现在普遍认为, DN 蛋白尿的形成主要与肾小球滤过屏障破坏和足细胞损伤相关。足细胞除了可以合成基质、维持毛细血管腔的开放、清除肾小囊腔的有害物质等,其作为肾小球滤过屏障的重要组成部分,还具有以下作用:①其上的狭缝隔膜可以限制蛋白质滤过;②其管腔表面带负电荷的唾液糖蛋白可排斥血浆阴离子蛋白;③其分泌血管内皮生长因子可影响肾小球内皮的通透性;④足突流动可介导压缩,能够增强基底膜的透射选择性^[9-10]。

扫描电子显微镜下显示,高糖环境下足细胞损伤的主要表现为足细胞肥大和细胞骨架重排,后者主要反应是足突消失^[5,10]。此外,足细胞肥大导致的密度下降及脱离也可见于 DN^[10]。以上这一系列变化已被证明是通过高血糖诱导的肾素产生失调、肌动蛋白细胞骨架重塑、整合素 $\alpha_3\beta_1$ 表达下调、转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β) 信号失调、自噬改变和促炎通路激活等实现的。高血糖是 DN 发展的核心驱动力,高血糖可激活肾素-血管紧张素系统(Renin-Angiotensin System, RAS),导致血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 的产生增加,而 Ang II 可导致 TGF- β 分泌增加, TGF- β 在早期会刺激 $\alpha_3\beta_1$ 表达上调,增强足细胞在胶原基质上的迁移和附着特性,而随着疾病进展则表现为表达下降,发生足细胞密度的下降及脱离^[11]。

2 足细胞的线粒体功能障碍

已有证据表明 DN 患者存在线粒体减少和异常,提升线粒体活性能有效改善糖尿病患者的肾功能^[6]。胰岛素抵抗可引起线粒体功能障碍,诱导足细胞中肌动蛋白细胞骨架的重组,导致肾小球滤过屏障对白蛋白的通透性增加^[6]。高糖环境是 DN 患者线粒体损伤的主要原因,线粒体功能障碍,如呼吸链、生物发生及动力学的改变,进一步加剧了 DN 的进展。

2.1 线粒体呼吸链受损与高糖环境

线粒体呼吸链(MRC)是 OXPHOS 的基本结构,其损伤将导致 ATP 合成减少,破坏阳离子梯度,导致 Ca^{2+} 内流,进而产生线粒体膜磷脂分解、细胞凋亡启动、线粒体膜电位降低等一系列级联反应^[12]。高糖环境下, MRC 复合体 III、IV 和 V 的关键组分在 MRC 中水平降低,受损的 MRC 引起过度电子泄露,产生有害的羟基自由基,导致 ROS 积累,加重足细胞

损伤^[13]。此外糖尿病肾病患者中心磷脂含量变化引起 MRC 复合体相关酶活性降低, NADH/NAD 比率增高,导致线粒体功能障碍^[14]。

2.2 线粒体 ROS 增加与氧化应激

线粒体是 ROS 产生的主要场所, MRC 复合体 I 和 III 是 ROS 生成的关键位点。氧化应激(Oxidative Stress, OS)是一种代谢功能障碍,由 ROS 的过表达与人体的抗氧化防御系统之间的不平衡介导^[15]。高糖条件下,超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、谷胱甘肽等抗氧化酶活性改变、促炎因子增多,导致线粒体生物能量学改变, ROS 增加,过度激活 NF- κ B、己糖胺和晚期糖基化终末产物形成等途径,导致线粒体 OS^[16]。研究证实 DN 大鼠体内存在显著的线粒体 OS 损伤,其机制与过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha, PGC-1 α)/去乙酰化酶(Sirtuin, SIRT)3/SOD₂ 下调, ROS 清除抑制相关; NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 表达上调可提高 MDA 水平,导致线粒体 OS 和足细胞损伤^[17]。此外, ROS 还通过降低线粒体膜电位、影响线粒体结构及形态、攻击 mtDNA 等途径,导致线粒体功能障碍^[18]。

2.3 线粒体周转与生物发生

线粒体生物发生在增强代谢和抗氧化方面发挥重要作用,主要包括 mtDNA 复制及新功能性线粒体产生等过程,并且与 DN 的发病机制有关^[7]。PGC-1 α 在该过程中起重要作用, SIRT1 是其关键调节因子^[18,19]。多项研究证实,胎盘来源的间充质干细胞(Mesenchymal Stem/Stromal Cells, P-MSCs)、牛磺酸上调基因 1 (Taurine Up-Regulated Gene 1, Tug1)、前粒蛋白、线粒体甘油 3-磷酸脱氢酶、AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-Activated Protein Kinase, AMPK)磷酸化均可提升 PGC-1 α 的表达,使核呼吸因子 1 和线粒体转录因子 A (Transcription Factor A, Mitochondrial, TFAM) 表达增加,促进线粒体生物发生,减少足细胞损伤和蛋白尿^[20-23]。

2.4 线粒体动力学与自噬改变

线粒体动力学指线粒体的融合和裂变等过程,对维持细胞正常功能、调节代谢应激、细胞凋亡等起重要作用。线粒体自噬是清除过量或受损线粒体的选择性过程,有利于维持线粒体稳态。既往研究发现,高糖环境中足细胞线粒体动力学改变主要表现为融合和自噬减少而裂变增加^[5,24]。研究显示,抑制 PTEN 诱导的假定激酶 1 (PTEN-Induced Putative Kinase 1, PINK1)-帕金蛋白 RBR E3 泛素蛋白连接酶通路有助于维持线粒体动力学稳态^[25]。NADH 脱氢酶(泛醌)铁硫蛋白 4 和金属蛋白酶 2 缺陷均可导致线粒体裂变增加,线粒体嵴密度和形态异常,诱导足细胞损伤^[26-27]。高糖条件下,沉默血栓素/前列腺素受体可通过调节视神经萎缩蛋白 1、线粒体融合蛋白 1、与动力蛋白相关的蛋白 1 (Dynamin Related Protein 1, Drp1) 表达,抑制过度线粒体裂变,缓解足细胞损伤^[17];线粒体相关内质网膜介导 AKAP1-Drp1 通路促进足细胞线粒体裂变^[28]。类胰岛素生长因子 (Insulin-Like Growth Factor,

IGF)2BP3 通过调节钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 1 mRNA 的稳定性抑制线粒体裂变^[29]。既往研究指出,线粒体内膜蛋白抑制蛋白 2 的丢失会产生融合机制缺陷,过度激活胰岛素/IGF-1 信号通路,导致进行性蛋白尿和肾衰竭^[30]。此外,马洪波等^[24]指出这一改变可能和无名指蛋白 166(Ring Finger Protein 166, RNF166)与负调控肿瘤抑制因子(Cylindromatosis, CYLD)的相互作用有关。高糖环境下, Parkin/PINK1 信号通路受抑制,导致线粒体自噬减少、细胞凋亡增加^[31]。此外, Rab7 参与自噬体的成熟,其表达上调可增强线粒体自噬^[32]。

综上,高糖引起的线粒体功能障碍各机制间存在高度关联性。MRC 损伤导致 ROS 过度累积,引起线粒体生物发生减少、动力学稳态破坏等一系列反应,影响足细胞功能,最终加速 DN 进展。针对有关线粒体功能障碍的治疗药物具有潜在发展前景。

3 足细胞的脂质代谢紊乱

3.1 脂质合成过程中的调控与潜在治疗策略

过度的脂质合成是足细胞中脂质积累的主要原因,抑制足细胞中的脂质合成途径有望成为潜在的 DN 治疗策略^[5]。既往多项 DN 患者的肾活检回顾性分析中,发现足细胞脂滴中固醇元件调节结合蛋白(Sterol Regulatory Element-Binding Protein, SREBP)表达上调^[8]。研究表明, SIRT1 表达降低会减少 AMPK 和 SREBP-1 磷酸化,解除对脂质合成的抑制,导致脂质积累和足细胞损伤^[33]。近年有研究证实,连接黏附分子样蛋白(Junctional Adhesion Molecule-Like Protein, JAML)表达上调可通过 SIRT1/AMPK/SREBP1 信号通路使脂质合成增多,导致足细胞损伤和尿蛋白增加^[34]。此外, iRhom2 蛋白在 DN 足细胞中表达上调,其可能通过 SREBP 家族影响脂质代谢,造成足细胞损伤,但其具体机制尚未明确^[35]。

3.2 脂质转运的影响与调节

由于足细胞对脂质积累特别敏感,因此维持细胞正常的脂质转运功能极为重要^[8]。高糖环境下多种脂质转运相关蛋白表达受到影响,从而导致足细胞损伤。GPR43 是一种游离脂肪酸受体,与短链脂肪酸结合激活介导的脂毒性,陆健等^[36]研究发现, G 蛋白偶联受体 43(G Protein-Coupled Receptor 43, GPR43)可使足细胞中细胞外调节蛋白激酶 1/2(Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2, ERK1/2)活性增加和早期生长反应蛋白 1(Early Growth Response Protein 1, EGR1)表达上调,致使胆固醇内流增多。甾醇-O-酰基转移酶-1(Sterol-O-Acyltransferase 1, SOAT1)是胆固醇酯化的关键酶,ATP 结合盒转运蛋白(ATP-Binding Cassette Transporter, ABC)A1 是一种胆固醇转运蛋白,通过水解 ATP 供能,完成主动跨膜运输包括胆固醇在内脂质的任务。载脂蛋白 A1(Apolipoprotein A1, APOA1)是高密度脂蛋白的主要结构蛋白,与 ABCA1 共同参与胆固醇的逆向运输。Fornoni 等^[37]指出对 SOAT1 的抑制可通过上调 ABCA1/APOA1 促进胆固醇外排。另有研究提出卷曲螺旋结构域 92(Coiled-Coil Domain Containing 92, CCDC92)表现出与 SOAT1 相反的作用,

其上调将加强 ABCA1 降解,减少胆固醇外排^[38]。其他研究证实,ATP 结合盒转运蛋白 G1(ABCG1)是一种 ATP 结合盒转运蛋白,和清道夫受体 I 型(Scavenger Receptor Class B Type I, SR-B I)作为主要的胆固醇外排转运蛋白,其表达下调均可导致足细胞损伤^[39-41]。小 GTP 酶 Rab11 是 Rab 家族小 GTP 酶的成员,参与细胞内囊泡的再循环途径,介导膜泡从内体向质膜的运输,其过表达会过度激活低密度脂蛋白受体(Low-Density Lipoprotein Receptor, LDLR)的内吞和循环,并借由 Ang II 诱导足细胞胆固醇积累和损伤;此外, Rab11 和 ABCG1 在胆固醇外排过程中存在功能上的联系, Rab11 可能通过调控含有 ABCG1 的囊泡运输,影响 ABCG1 在细胞膜上的定位和胆固醇外排的效率^[42]。曲华等^[43]发现足细胞中胞质分裂蛋白 5(Dedicator of Cytokinesis 5, Dock5)的缺乏使肝脏 X 受体 α (Liver X Receptor Alpha, LXR α)表达上调,增强 CD36 介导的脂肪酸摄取。此外,抑制 DN 小鼠中的血管内皮生长因子 B(Vascular Endothelial Growth Factor B, VEGF-B)信号转导可调节脂肪酸的转运,降低肾脂毒性,恢复足细胞对胰岛素敏感度,缓解 DN 的发展^[44]。

3.3 脂质氧化分解的关键角色

在正常生理情况下,脂质的氧化分解在细胞膜代谢、能量产生等基本生命活动中发挥重要作用。Luo 等^[45]指出脂肪酸是足细胞中线粒体的主要底物,这更是强调了脂质氧化分解在足细胞中的重要作用。过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR)家族,包括 PPAR α 、PPAR δ 和 PPAR γ ,均可影响脂质代谢^[5]。Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 2(Rho-Associated Coiled-Coil Containing Protein Kinase 2, ROCK2)是 PPAR α 的抑制因子且与细胞代谢相关,可负调控脂肪酸氧化的基因转录,从而诱导足细胞凋亡^[46]。此外, E3 连接酶 Trim63 介导 PPAR α 的降解,抑制脂肪酸氧化,导致足细胞损伤^[47]。PPAR γ 可通过诱导脂质氧化分解、调节脂滴中的贮存等途径参与足细胞对脂质超载的适应,从而发挥保护作用^[48]。另有实验证实, DN 患者中肉碱棕榈酰转移酶 1A(Carnitine Palmitoyltransferase 1A, CPT1A)表达下调,脂肪酸氧化分解减弱^[49];碳水化合物反应元件结合蛋白(Carbohydrate Response Element-Binding Protein, ChREBP)高表达,可抑制 PPAR α 、CPT1A 和酰辅酶 A 氧化酶 1(Acyl-CoA Oxidase 1, ACOX1)表达,产生脂毒性^[49-50]; PGC-1 α 表达下调,导致 MC I 和 IV 活性降低,使脂肪酸氧化紊乱长期存在^[19]。通过靶向 PPAR 等调节脂质氧化分解,减少脂毒性,有望成为治疗 DN 的有效手段。

4 线粒体功能障碍与脂质代谢紊乱的相互作用

脂质作为肾脏的重要能量来源和线粒体膜的主要成分,其代谢紊乱将影响 DN 中的线粒体功能。研究表明, ALCAT1 介导的异常心磷脂重塑通过抑制 AMPK 通路导致线粒体动力学异常^[51];心磷脂作为线粒体内膜的重要组成部分,其合成和含量对线粒体内膜完整性及 MRC 的功能都具有重要影响。神经酰胺作为一类脂质,已被证实存在 2 型糖尿病患者

的血浆中升高^[52]。足细胞线粒体中神经酰胺的积累将导致 ROS 过度产生, MRC 抑制, 影响线粒体功能, 并破坏足细胞通透性^[53]。此外与脂质代谢密切相关的 PPAR γ 缺失将导致 klotho 酶表达下调, 通过影响 DNA 糖基化酶 1 (8-Oxoguanine DNA Glycosylase 1, OGG1) 加重高糖环境下的线粒体功能障碍^[54]。足细胞中游离脂肪酸的积累将导致微炎症状态和 ROS 产生增加, 导致参与细胞内信号传导的脂蛋白的氧化修饰, 引发线粒体自噬^[8]。Zang 等^[55]发现, 足细胞中的促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-Associated X Protein, BAX) 是脂毒性情况下 mtDNA 进入胞质的主要机制, 随后 mtDNA 激活的 cGAS-STING 通路足以在没有脂毒性的情况下导致线粒体损伤和功能障碍。综上, 脂质代谢紊乱可通过改变相关蛋白的表达或直接影响线粒体内膜对线粒体功能产生影响。

而线粒体功能障碍也将影响脂质在细胞中的积累以及进一步产生脂毒性。在足细胞中, 根据能量需求, 脂肪酸可以通过 β 氧化途径氧化分解^[56]。研究发现, DN 患者中 β 氧化受到抑制, 导致脂肪酸的进一步细胞内积累; 脂肪酸的细胞积累又将促进长链脂质合成和胞质积累, 导致更加严重的线粒体损伤^[57]。过量的 ROS 累积将造成线粒体氧化防御功能失效, 继而通过氧化应激途径导致脂质代谢紊乱^[58]。

综上, 线粒体功能障碍与脂质代谢紊乱将通过炎症反应、氧化应激等多种途径相互促进, 在足细胞损伤和 DN 的发展中发挥重要作用。靶向与二者共同相关的 ABCA1 等位点, 有望成为 DN 的治疗策略。

5 中药单体对足细胞的保护作用

5.1 中药单体减少线粒体功能障碍

中药单体在减少线粒体功能障碍方面表现出显著效果。三七皂苷 R1 可促进 Nrf2 和 HO-1 表达, 限制 ROS 增加, 减少 MRC 抑制及自噬^[59]。雷公藤甲素抑制 NLRP3 炎症小体活性, 减轻线粒体损伤^[60]。黄芪中的有效成分可调控 PINK1、PGC-1 α 等表达, 维持线粒体动力学、自噬稳态^[17]; 通过 Nrf2-ARE/TFAM 信号通路促进线粒体生物发生、改善线粒体氧化应激^[61]。小檗碱抑制 Drp1, 改善线粒体碎片化, 并通过 AMPK/PGC-1 α 路径维持线粒体功能^[62-63]。白藜芦醇通过增强 SIRT1 和 PGC-1 α , 减轻线粒体 ROS^[64]。葛根素提高 mtDNA、TFAM 及 TOMM22 表达, 减少 ROS 生成, 缓解氧化应激和线粒体损伤^[65]。山药的有效成分抑制 NOX4 的表达, 恢复 MRC 功能, 从而减少 ROS 产生^[66]。生姜、人参、山茱萸等可维持 MRC 中关键蛋白活性, 正调节线粒体生物能量学^[67]。

5.2 中药单体调节脂质代谢紊乱

除了减少线粒体功能障碍, 中药单体在调节脂质代谢紊乱方面也发挥了重要作用。槲皮素通过 SCAP-SREBP2-LDLr 信号通路减少 DN 患者的脂质积累^[68]。小檗碱减少 ROS 生成, 对抗足细胞的脂毒性^[62], 并激活 AMPK/PGC-1 α 路径以促进脂肪酸氧化^[63]。姜黄素通过 AMPK-SREBP 路径减少肾脏甘油三酯积累, 预防 DN 发展^[69]。百里酚调节 SREBP-1, 减少足细胞脂毒性^[8]。白藜芦醇通过恢复 SIRT1 的表达减少

脂质合成, 减轻足细胞损伤^[64]。冬虫夏草提取物百令胶囊激活 PPAR α 、ACOX1 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶的表达, 抑制脂肪酸合成酶, 增强脂质分解^[70]。

综上, 不同的中药通过多种信号通路调控脂质代谢、氧化应激和足细胞保护机制, 展示了其在 DN 治疗中的巨大潜力。

6 中药复方对足细胞的保护作用

现代研究发现, 多种中药复方在 DN 中具有显著的足细胞保护作用。现代研究发现当归补血汤可抑制 DN 大鼠 NLRP3 和半胱天冬酶 1 表达, 阻断 NLRP3 炎症小体的激活改善大鼠肾功能^[60]; 还能恢复足细胞线粒体超微结构, 提高 PGC-1 α 、Mn-SOD mRNA 和蛋白表达水平, 调节线粒体生物发生^[71]。加味芪黄汤通过下调 SIRT1/p53/Drp1 轴, 降低 ROS 水平, 增加线粒体 SOD 表达, 改善 DN 小鼠线粒体功能障碍^[71]。黄芪丹参汤抑制 Drp-1 表达并调节 PINK1/Parkin 通路, 改善线粒体自噬^[17]。通络益肾方通过增强 PGC-1 α 的 mRNA 及线粒体转录因子 A 的表达, 恢复线粒体膜电位, 促进 DN 大鼠线粒体生物发生^[17]。胡芦巴丸正调节 PKM2 介导的线粒体动态稳态来抑制肾小球损伤和足细胞凋亡^[72]。此外还有多种中药方被证实有足细胞保护作用, 但具体机制仍待进一步的研究。

7 总结及展望

近年来, 关于足细胞损伤机制的研究已取得显著进展, 特别是在足细胞自噬、氧化应激和血流动力学等方面, 然而对线粒体损伤和脂质代谢的深入研究仍旧不足。肾活检较少在 DN 患者进行, 使得探讨 DN 中足细胞损伤与早期足细胞异常之间的关系更加困难。现有治疗药物靶向于血流动力学损伤, 未来线粒体稳态、脂质代谢等机制有望成为新的 DN 治疗靶点^[4]。在中医药方面, 无论是单体还是复方靶向于此二途径以保护足细胞损伤的研究都存在着巨大探索空间。

参考文献

- [1]ZHANG X X,KONG J,YUN K.Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China:A Meta-Analysis of Observational Studies[J].J Diabetes Res,2020,1:1-11.
- [2]RANDO M M,GUTHOFF M,TIWARI V,et al.Editorial:Diagnosis,prevention and treatment in diabetic nephropathy[J].Front Endocrinol (Lausanne),2022,13:1011665.
- [3]MARTIN W P,DOCHERTY N G.A Systems Nephrology Approach to Diabetic Kidney Disease Research and Practice[J].Nephron,2024,148(3):127-136.
- [4]LI Y,FAN J,ZHU W,et al.Therapeutic Potential Targeting Podocyte Mitochondrial Dysfunction in Focal Segmental Glomerulosclerosis[J].Kidney Dis (Basel),2023,9(4):254-264.
- [5]LI X,ZHANG Y,XING X,et al.Podocyte injury of diabetic nephropathy:Novel mechanism discovery and therapeutic prospects[J].Biomed Pharmacother,2023,168:115670.
- [6]AUDZEYENKA I,BIERŻYŃSKA A,LAY A C.Podocyte Bioenergetics in the Development of Diabetic Nephropathy:The Role of Mitochondria[J].

- Endocrinology,2022,163(1):234.
- [7]LIU S,YUAN Y,XUE Y,et al.Podocyte Injury in Diabetic Kidney Disease:A Focus on Mitochondrial Dysfunction[J].Front Cell Dev Biol,2022,10:832887.
- [8]OPAZO-R í OS L,MAS S,MAR í N-ROYO G,et al.Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy:Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities[J].Int J Mol Sci,2020,21(7):2632.
- [9]蓝梦麟,林栩,杨岚茵.足细胞及其标志蛋白在糖尿病肾病诊断价值中的研究进展[J].右江医学,2024,52(1):1-5.
- [10]BARUTTA F,BELLINI S,GRUDEN G.Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy[J].Clin Sci (Lond),2022,136(7):493-520.
- [11]KRAVETS I,MALLIPATTU S K.The Role of Podocytes and Podocyte-Associated Biomarkers in Diagnosis and Treatment of Diabetic Kidney Disease[J].J Endocr Soc,2020,4(4):bvaa029.
- [12]FERN á NDEZ-VIZARRA E,UGALDE C.Cooperative assembly of the mitochondrial respiratory chain[J].Trends Biochem Sci,2022,47(12):999-1008.
- [13]EFTEKHARPOUR E,FERNYHOUGH P.Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Associated with Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes[J].Antioxid Redox Signal,2022,37(7-9):578-596.
- [14]CORT é S-ROJO C,VARGAS-VARGAS M A,OLMOS-ORIZABA B E,et al.Interplay between NADH oxidation by complex I,glutathione redox state and sirtuin-3,and its role in the development of insulin resistance[J].BBA-Mol Basis Dis,2020,1866(8):165801.
- [15]SRIVASTAVA A,TOMAR B,SHARMA D,et al.Mitochondrial dysfunction and oxidative stress:Role in chronic kidney disease[J].Life Sci,2023,319:121432.
- [16]ZHANG P N,ZHOU M Q,GUO J,et al.Mitochondrial Dysfunction and Diabetic Nephropathy:Nontraditional Therapeutic Opportunities[J].J Diabetes Res,2021,2021:1010268.
- [17]ZHAO D M,ZHONG R,WANG X T,et al.Mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy:Insights and therapeutic avenues from traditional Chinese medicine [J].Front Endocrinol (Lausanne),2024,15:1429420.
- [18]YANG Y,LIU J,SHI Q,et al.Roles of Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Kidney Disease:New Perspectives from Mechanism to Therapy[J].Biomolecules,2024,14(6):733.
- [19]YE S,ZHANG M,TANG S C W,et al.PGC1- α in diabetic kidney disease:Unraveling renoprotection and molecular mechanisms[J].Mol Biol Rep,2024,51(1):304.
- [20]HAN X,WANG J,LI R,et al.Placental Mesenchymal Stem Cells Alleviate Podocyte Injury in Diabetic Kidney Disease by Modulating Mitophagy via the SIRT1-PGC-1 α -TFAM Pathway[J].Int J Mol Sci,2023,24(5):4696.
- [21]SHEN H,MING Y,XU C,et al.Deregulation of long noncoding RNA (TUG1) contributes to excessive podocytes apoptosis by activating endoplasmic reticulum stress in the development of diabetic nephropathy[J].J Cell Physiol,2019,234(9):15123-15133.
- [22]ZHOU D,ZHOU M,WANG Z,et al.PGRN acts as a novel regulator of mitochondrial homeostasis by facilitating mitophagy and mitochondrial biogenesis to prevent podocyte injury in diabetic nephropathy[J].Cell Death Dis,2019,10(7):524.
- [23]DUGAN L L,YOU Y H,ALI S S,et al.AMPK dysregulation promotes diabetes-related reduction of superoxide and mitochondrial function[J].J Clin Invest,2013,123(11):4888-4899.
- [24]HONGBO M,YANJIAO D,SHUO W,et al.Podocyte RNF166 deficiency alleviates diabetic nephropathy by mitigating mitochondria impairment and apoptosis via regulation of CYLD signal[J].Biochem Biophys Res Commun,2021,545:46-53.
- [25]ZHU J Y,VAN DE LEEMPUT J,HAN Z.Promoting mitochondrial dynamics by inhibiting the PINK1-PRKN pathway to relieve diabetic nephropathy[J].Dis Model Mech,2024,17(4):22-28.
- [26]MISE K,LONG J,GALVAN D L,et al.NDUFS4 regulates cristae remodeling in diabetic kidney disease[J].Nat Commun,2024,15(1):1965.
- [27]LI T,BAO Y,XIA Y,et al.Loss of MTX2 causes mitochondrial dysfunction,podocyte injury,nephrotic proteinuria and glomerulopathy in mice and patients[J].Int J Biol Sci,2024,20(3):937-952.
- [28]LI X,YANG Q,LIU S,et al.Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes promote mitochondrial fission through AKAP1-Drp1 pathway in podocytes under high glucose conditions[J].Exp Cell Res,2023,424(2):113512.
- [29]YUAN D,LI H,DAI W,et al.IGF2BP3-stabilized CAMK1 regulates the mitochondrial dynamics of renal tubule to alleviate diabetic nephropathy[J].BBA-Mol Basis Dis,2024,1870(3):167022.
- [30]ISING C,KOEHLER S,BRÄHLER S,et al.Inhibition of insulin/IGF-1 receptor signaling protects from mitochondria-mediated kidney failure[J].EMBO Mol Med,2015,7(3):275-287.
- [31]YANG L,XU L,HAO X,et al.An aldose reductase inhibitor,WJ-39,ameliorates renal tubular injury in diabetic nephropathy by activating PINK1/Parkin signaling[J].Eur J Pharmacol,2024,967:176376.
- [32]梁凯,刘媛,周策凡,等.Rab 蛋白在自噬中的作用[J].生物技术,2023,33(6):785-790,797.
- [33]FU Y,SUN Y,WANG M,et al.Elevation of JAML Promotes Diabetic Kidney Disease by Modulating Podocyte Lipid Metabolism[J].Cell Metab,2020,32(6):1052-1062,e8.
- [34]付艺.JAML 在糖尿病肾病足细胞脂质代谢稳态失衡中的作用及机制[D].济南:山东大学,2021.
- [35]韩越.iRhom2 在糖尿病肾病中的作用研究[D].济南:山东大学,2021.
- [36]LU J,CHEN P P,ZHANG J X,et al.GPR43 activation-mediated lipotoxicity contributes to podocyte injury in diabetic nephropathy by modulating the ERK/EGR1 pathway [J].Int J Biol Sci,2022,18(1):96-111.
- [37]LIU X,DUCASA G M,MALLELA S K,et al.Sterol-O-acyltransferase-1 has a role in kidney disease associated with diabetes and Alport syndrome [J].Kidney Int,2020,98(5):1275-1285.
- [38]TSUN J G,YUNG S,CHAU M K,et al.Cellular cholesterol transport proteins in diabetic nephropathy[J].PLoS One,2014,9(9):e105787.
- [39]HU J,YANG Q,CHEN Z,et al.Small GTPase Arf6 regulates diabetes-induced cholesterol accumulation in podocytes[J].J Cell Physiol,2019,234(12):23559-23570.
- [40]YANG Q,HU J,YANG Y,et al.Sirt6 deficiency aggravates angiotensin II-induced cholesterol accumulation and injury in podocytes[J].Theranostics,2020,10(16):7465-7479.
- [41]ZUO F W,LIU Z Y,WANG M W,et al.CCDC92 promotes podocyte injury by regulating PA28 α /ABCA1/cholesterol efflux axis in type 2

- diabetic mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 14(6): 733.
- [42] HU J, ZHU Z, CHEN Z, et al. Alteration in Rab11-mediated endocytic trafficking of LDL receptor contributes to angiotensin II-induced cholesterol accumulation and injury in podocytes[J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(6): e13229.
- [43] QU H, LIU X, ZHU J, et al. Dock5 Deficiency Promotes Proteinuric Kidney Diseases via Modulating Podocyte Lipid Metabolism[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(11): e2306365.
- [44] FALKEVALL A, MEHLEM A, PALOMBO L, et al. Reducing VEGF-B Signaling Ameliorates Renal Lipotoxicity and Protects against Diabetic Kidney Disease[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3): 713–726.
- [45] LUO Z, CHEN Z, HU J, et al. Interplay of lipid metabolism and inflammation in podocyte injury[J]. *Metabolism*, 2024, 150: 155718.
- [46] MATOBA K, TAKEDA Y, NAGAI Y, et al. ROCK2-induced metabolic rewiring in diabetic podocytopathy[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 341.
- [47] CHEN Q, XIE C, TANG K, et al. The E3 ligase Trim63 promotes podocyte injury and proteinuria by targeting PPAR α to inhibit fatty acid oxidation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 209(Pt 1): 40–54.
- [48] CARRASCO A G, IZQUIERDO-LAHUERTA A, VALVERDE Á M, et al. The protective role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in lipotoxic podocytes[J]. *BBA-Mol Cell Biol Lipids*, 2023, 1868(7): 159329.
- [49] XIE Y, YUAN Q, TANG B, et al. CPT1A Protects Podocytes from Lipotoxicity and Apoptosis In Vitro and Alleviates Diabetic Nephropathy In Vivo[J]. *Diabetes*, 2024, 73(6): 879–895.
- [50] CHEN N, MU L, YANG Z, et al. Carbohydrate response element-binding protein regulates lipid metabolism via mTOR complex1 in diabetic nephropathy [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 625–640.
- [51] HAO Y, FAN Y, FENG J, et al. ALCAT1-mediated abnormal cardiolipin remodelling promotes mitochondrial injury in podocytes in diabetic kidney disease[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 26.
- [52] MITROFANOVA A, SOSA M A, FORNONI A. Lipid mediators of insulin signaling in diabetic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal*, 2019, 317(5): F1241–F1252.
- [53] WOO C Y, BAEK J Y, KIM A R, et al. Inhibition of Ceramide Accumulation in Podocytes by Myriocin Prevents Diabetic Nephropathy[J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(4): 581–591.
- [54] CHEN Z, ZHOU Q, LIU C, et al. Klotho deficiency aggravates diabetes-induced podocyte injury due to DNA damage caused by mitochondrial dysfunction[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(17): 2763–2772.
- [55] ZANG N, CUI C, GUO X, et al. cGAS-STING activation contributes to podocyte injury in diabetic kidney disease[J]. *iScience*, 2022, 25(10): 105145.
- [56] FORBES J M, THORBURN D R. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(5): 291–312.
- [57] AFSHINNIA F, RAJENDIRAN T M, SONI T, et al. Impaired β -Oxidation and Altered Complex Lipid Fatty Acid Partitioning with Advancing CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 295–306.
- [58] HIGGINS G C, COUGHLAN M T. Mitochondrial dysfunction and mitophagy: the beginning and end to diabetic nephropathy? [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(8): 1917–1942.
- [59] 郭陈成, 张君. 中医治疗足细胞损伤的研究进展 [J]. *中国民间疗法*, 2024, 32(3): 109–112.
- [60] SHEN S, ZHONG H, ZHOU X, et al. Advances in Traditional Chinese Medicine research in diabetic kidney disease treatment [J]. *Pharm Biol*, 2024, 62(1): 222–232.
- [61] 柳成, 张钧清, 王世涛, 等. 基于足细胞保护探讨黄芪甲苷改善糖尿病肾病的研究进展 [J]. *中医药信息*, 2024, 41(7): 1–7.
- [62] 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.
- [63] QIN X, JIANG M, ZHAO Y, et al. Berberine protects against diabetic kidney disease via promoting PGC-1 α -regulated mitochondrial energy homeostasis [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(16): 3646–3661.
- [64] ZHANG T, CHI Y, KANG Y, et al. Resveratrol ameliorates podocyte damage in diabetic mice via SIRT1/PGC-1 α mediated attenuation of mitochondrial oxidative stress [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 5033–5043.
- [65] 朱青青, 李雪玲, 严佳怡, 等. 葛根素对高糖环境下H2O2诱导人足细胞氧化应激及线粒体损伤的保护机制 [J]. *北京中医药*, 2022, 41(2): 125–131.
- [66] ZHONG Y, WANG L, JIN R, et al. Diosgenin Inhibits ROS Generation by Modulating NOX4 and Mitochondrial Respiratory Chain and Suppresses Apoptosis in Diabetic Nephropathy[J]. *Nutrients*, 2023, 15(9): 2164.
- [67] ZHANG Y, JIAO X, LIU J, et al. A new direction in Chinese herbal medicine ameliorates for type 2 diabetes mellitus: Focus on the potential of mitochondrial respiratory chain complexes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117484.
- [68] JIANG X, YU J, WANG X, et al. Quercetin improves lipid metabolism via SCAP-SREBP2-LDLr signaling pathway in early stage diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 827–839.
- [69] SOETIKNO V, SARI F R, SUKUMARAN V, et al. Curcumin decreases renal triglyceride accumulation through AMPK-SREBP signaling pathway in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(5): 796–802.
- [70] ZHANG Q, XIAO X, LI M, et al. Bailing capsule (*Cordyceps sinensis*) ameliorates renal triglyceride accumulation through the PPAR α pathway in diabetic rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 915592.
- [71] CHEN M, CHEN Y, ZHU W, et al. Advances in the pharmacological study of Chinese herbal medicine to alleviate diabetic nephropathy by improving mitochondrial oxidative stress[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115088.
- [72] GONG M, GUO Y, DONG H, et al. Modified Hu-lu-ba-wan protects diabetic glomerular podocytes via promoting PKM2-mediated mitochondrial dynamic homeostasis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155247.