

· 述 评 ·

糖尿病肾病肾间质纤维化“肾络癥瘕聚散消长”病机内涵*

周梦琪¹, 郑慧娟¹, 田蕾¹, 于博睿¹, 陶嘉茵¹, 艾思南¹, 刘伟敬¹, 王耀献^{1,2}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2. 北京中医药大学, 北京 100029

摘要: 糖尿病肾病肾间质纤维化的主要病理特点为胞外基质降解异常, 在肾小球系膜和肾小管间质进行性沉积, 这与其“肾络癥瘕聚散消长”的核心病机存在相似之处。转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 作为致肾间质纤维化的重要通路之一, 其平衡失调受 UPS 和自噬的双重影响, 这与中医“肾络癥瘕聚散消长”理论中, “邪聚正散”的失衡状态相一致。前期已证实, 和解聚散法可以抑制 TGF- β /Smad 通路缓解糖尿病肾病肾间质纤维化, 其作用机制可能与调节糖尿病肾病病状态下自噬与泛素蛋白酶降解途径的平衡有关, 但仍需加强实验验证明确和解聚散法干预 TGF- β /Smad 信号通路是否与抑制泛素蛋白酶体降解通路有关, 是否与激活自噬有关, 进一步研究和解聚散法干预自噬-溶酶体降解途径的具体节点, 同时加强体外实验, 阐明其含药血清是否通过干预上述通路发挥作用, 明确干预上述通路可增加 TGF- β /Smad 通路中哪些关键蛋白的降解。今后需进一步研究和解聚散法调节糖尿病肾病病状态下自噬与泛素蛋白酶降解途径的具体节点, 明确和解聚散法的配伍、用量, 明确 TGF- β 的平衡调节, 有效延缓糖尿病肾病肾间质纤维化, 进一步发展“肾络癥瘕聚散消长”病机理论。

关键词: 糖尿病肾病; 肾间质纤维化; 肾络癥瘕聚散消长; 自噬; 泛素蛋白酶体系统; 和解聚散法

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2022.02.056

中图分类号: R259 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2022)02-0293-06

Pathogenesis of "Ebb and Flow of Renal Collateral Gatherings" in Renal Interstitial Fibrosis of Diabetic Nephropathy from Perspective of Abnormalities Autophagy and Ubiquitin-Proteasome System

ZHOU Mengqi¹, ZHENG Huijuan¹, TIAN Lei¹, YU Borui¹, TAO Jiayin¹, AI Sinan¹, LIU Weijing¹, WANG Yaoxian^{1,2}

1. Dongzhimen Hospital Affiliated of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing China 100700;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing China 100029

Abstract: Abnormal degradation of extracellular matrix and progressive deposition in the mesangium and tubule interstitium is the main pathological features of DKD renal interstitial fibrosis, which is similar to the core pathogenesis of "ebb and flow of renal collateral gatherings". As one of the important renal interstitial fibrosis pathways, TGF- β /Smad is affected by both autophagy and the ubiquitin-proteasome system. The unbalanced regulation of this pathway is consistent with the imbalance of "Xie Ju Zheng San" ("ebb and flow of Zheng Qi and Evil factors") in the theory of "Ebb and Flow of Renal Collateral gatherings". It has been proved that He Jie Ju San Method can inhibit the TGF- β /Smad pathway to alleviate DKD renal interstitial fibrosis, and its mechanism may be related to regulating the balance of autophagy and ubiquitin-protein degradation pathway in DKD disease. However, it is still necessary to strengthen experiments to verify whether the He Jie Ju San Method interferes with TGF- β /Smad signaling pathway is related to the inhibition of the ubiquitin-proteasome degradation pathway and to the activation of autophagy. Further study the specific nodes of the He Jie Ju San Method that interferes with the autophagy-lysosomal degradation pathway, and at the same

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81774298)

time strengthen in vitro experiments to clarify whether its medicated serum plays a role by intervening in the above pathways and which key proteins in the TGF- β /Smad pathway can be degraded can be increased by intervening in the above pathways. In the future it is necessary to further study the specific nodes of autophagy and ubiquitin protein degradation pathways under the condition of diabetic nephropathy by He Jie Ju San Method, clarify the compatibility and dosage of the method with disaggregation method, and clarify the balance regulation of TGF- β and effectively delay the renal interstitial fibrosis of diabetic nephropathy, and further develop the pathogenesis theory of "miniature mass of renal collateral gathering, dissipating, growing and decreasing".

Key words: diabetic kidney disease; renal interstitial fibrosis; ebb and flow of renal collateral gatherings; autophagy; ubiquitin proteasome system; He Jie Ju San Method

糖尿病肾病是由糖尿病导致的以微血管病变为主要特点的肾脏结构及功能的改变,不仅是终末期肾病的重要病因,还显著增加了心脑血管疾病的发生率和死亡率^[1]。在全球范围内,糖尿病肾病的发病人数随着糖尿病发病率的迅速增加而急剧飙升。据2016年北大医院的统计结果,我国糖尿病相关慢性肾脏病已经超过了肾小球肾炎相关慢性肾脏病,成为慢性肾脏疾病的首要病因。据估算,目前我国患病人数已达2400万以上^[2]。糖尿病肾病组织学损伤的主要特征是肾小球系膜和肾小管间质中存在进行性沉积的胶原、纤维连接蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分,最终导致不可逆的肾纤维化^[3]。

转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)可以通过多种途径导致并加重肾脏纤维化^[4],其中,TGF- β /Smad通路是最为重要的、研究最为广泛的致纤维化通路。细胞内蛋白的降解主要通过泛素蛋白酶体系统和自噬溶酶体系统途径进行,两个系统共同维持细胞内平衡,也影响着TGF- β /Smad通路的调节,一旦出现调节失衡或紊乱状态,就会产生一系列病理反应,这与糖尿病肾病肾间质纤维化的核心病机“肾络癥瘕聚散消长”有相似之处。故本文试从自噬与泛素蛋白酶体途径探讨糖尿病肾病肾间质纤维化“肾络癥瘕聚散消长”的病机内涵。

1 “肾络癥瘕聚散消长”是糖尿病肾病肾间质纤维化的核心病机

“肾络癥瘕”理论是由国医大师吕仁和教授在络病理论和癥瘕理论上提出来的^[5],认为外感六淫、内伤七情、饮食不节、起居无常等因素会造成人体正气亏虚,或毒阻血脉,或气虚血滞,久病入络,造成气滞、血瘀、毒留而形成微型癥瘕,聚积于肾络,即形成肾络微型癥瘕。王耀献等^[6]把哲学范畴的“聚散”概念引入肾络癥瘕理论,提出聚散消长失衡

是肾络癥瘕形成的病机。人体通过元气各组元的动态平衡维持自稳,“聚”指元气各组元的聚集,“散”指元气各组元密度的疏散。肾络是气血运行的通道,津液渗灌与重吸收的场所。生理上,“散”指血液通过肾小球之络脉渗出脉外而为津液,“聚”指津液经管络脉重吸收入脉内在化为血。聚散平衡则肾络分泌和重吸收功能正常,肾络固涩、气化、排泌正常。

古代没有糖尿病肾病的说法,现代中医根据其发病特点称“消渴病肾病”,又因该病发病部位主要在肾络,将其归于中医典型的肾络病变。清代叶天士指出凡病“初为气结在经,久则血伤入络”,消渴病肾病是在消渴日久的基础上发展而来。消渴病日久,气阴两虚,燥热内生,气虚血行无力,阴虚血涩难行,停而成瘀,加之燥热灼津炼痰,痰瘀胶结,阻滞气机,气行不畅,郁而化热,“热、瘀、痰、郁”充斥肾络,彼此加剧,恶性循环,终致肾络瘀结肿胀,息以成积,形成“微型癥瘕”。而在“癥瘕”形成的动态过程中,正气也与之抗衡,不使邪气聚积过度成积,阻塞肾络,亦不使邪气耗散过度致虚,肾络不荣,时刻处于聚散消长的变化之中。聚属阳,散属阴,聚与散消长平衡,对立制约。若势均力敌,则阴平阳秘,聚散平衡;若某一方增长强盛,而另一方无法制约抗衡,便会阴阳失衡,聚散失调。在肾络系统中,若聚强盛,正气消散之力长期不能与之抗衡,瘀血、痰浊等病理产物便会形成,阻塞肾络,形成“肾络癥瘕”,致使肾体受损,肾用失司,相当于西医的肾间质纤维化;若散强盛,正气收摄之力长期不能与之抗衡,便会伤津耗气,造成气阴两虚,甚则阴损及阳、阴阳两虚,致使络虚不荣,肾体失用,相当于西医的肾功能衰竭。

总的来讲,聚偏盛表现为邪实,多见瘀血、痰浊等病理产物的堆积,散偏盛表现为正虚,多见于气、血、津、液等“正气”的减弱。聚与散对立制约,消长平衡,当一方出现偏盛偏衰、消长失衡时,聚散消长的最终结局便是聚散完全失衡,表现为肾络癥瘕、肾

体受损、肾用失司^[7-8]。结合临床表现和中医病机理论,可将糖尿病肾病的发展进一步细分为早、中、晚三期:早期的临床表现为微量白蛋白尿,此时肾络癥瘕初现,但可消散,为聚散功能态;中期时病理已经出现典型的K-W结节,临床出现大量蛋白尿,此时肾络癥瘕大量形成,难以逆转,为聚散消长态;晚期的病理表现为肾小球硬化和纤维化,临床表现为肾功能进行性下降,此时肾络癥瘕更加广泛,固定不移,为癥瘕形成态。

2 自噬、泛素化蛋白体途径与糖尿病肾病肾间质纤维化

2.1 TGF- β /Smad 通路失衡与肾络癥瘕

细胞外基质代谢失衡,ECM进行性积聚,引起肾小球硬化、肾小管间质纤维化,是糖尿病肾病重要的病理基础,而在各种病理变化中肾间质纤维化决定了肾功能进行性减退的速度,且与肾脏病的预后紧密相关。目前的研究认为,TGF- β 是各种损伤后引起肾纤维化发生发展的关键介质^[9],由三种结构亚型组成(TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3)。其中,TGF- β 1是体内含量最丰富的亚型。在糖尿病肾病中,高血糖会导致TGF- β 1基因、蛋白及其受体的表达增加。过量表达的TGF- β 与其细胞表面的1型受体(TGF- β receptor-1,TGF- β R1)和2型受体(TGF- β receptor-2,TGF- β R2)相结合,使TGF- β R1磷酸化,进而激活其下游的Smad2、Smad3,招募Smad4,形成三聚体。Smad4的作用主要是调节核基因的转录,Smad2/3/4三聚体转位至细胞核内后,与ECM合成相关的基因表达上调,使基质蛋白的产生增多,同时抑制水解ECM蛋白酶活性,最终导致胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白(laminin, LN)和内皮素在肾小球系膜和上皮细胞沉积,促进肾小球硬化和肾间质纤维化^[10-11]。TGF- β /Smad通路失衡致纤维化的过程与肾络癥瘕的聚散失衡十分相似,聚强盛而散不能与之抗衡,血瘀、痰浊阻于肾络成积,肾体失司,形成“肾络癥瘕”。

参与人体生理反应的各种酶类、受体、信号转导介质等多由蛋白质组成,故蛋白的降解和更新在机体的正常生命活动和自我平衡中发挥着不可替代的作用,包括处理损伤或错误折叠的蛋白、机体不需要的组分、翻译后修饰的蛋白、外来蛋白降解成氨基酸在细胞内的再利用等。细胞内降解蛋白有两个主要途径,其中泛素蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)是由泛素介导的一种高度复杂的蛋白

降解机制,能将细胞内多数蛋白质经泛素化修饰后由蛋白酶体降解,这个过程具有高度特异性^[12]。另一主要途径自噬是一种由溶酶体介导的细胞内衰老器官或异常蛋白的降解机制,多局限于细胞质内,主要降解长寿命和大分子蛋白质^[13-14]。两个系统各司其职,维持细胞稳定,也参与TGF- β /Smad通路的调节。

2.2 泛素-蛋白酶体系统异常导致TGF- β /Smad通路的调节失衡

UPS在多种生物学过程中起着关键作用,包括信号转导、细胞周期进程和转录调控等,其对TGF- β /Smad通路的调节属于合成后调节,主要体现在对该通路相关蛋白的泛素化与去泛素化。UPS主要包括两个过程,底物蛋白的泛素化和随后的26S蛋白酶体介导的蛋白质降解。底物蛋白的泛素化是一种多步骤酶促反应,涉及泛素激活酶E1、泛素结合酶E2、泛素连接酶E3三种酶。由这些酶泛素化的蛋白质随后被26S蛋白酶体降解。在UPS中,泛素连接酶E3在目标蛋白识别和26S蛋白酶体降解中发挥着关键作用。泛素化调节因子2(smad ubiquitin regulatory factor 2, Smurf2)属于HECT型E3连接酶家族,可以特异性降解Smad蛋白。Smad7为抑制型Smad,主要参与TGF- β 的负性调节,能够与Smad2、Smad3竞争性地结合TGF- β 受体,并参与降解TGF- β 受体^[15]。SnoN、Ski是两种核转录调节因子,可以干扰Smad2、Smad3、Smad4的正常聚合,使其无法有效地介导纤维化相关基因的转录,较高浓度SnoN、Ski还可以抑制Smad2、Smad3的磷酸化^[16]。Smurf2通过与Smad7连接而转至细胞膜,降解Smad7、TGF- β R1^[17],还可与Smad2结合,参与核转录调节因子SnoN的降解,但其对Smad2的影响较弱,且不影响Smad3、Smad4的表达水平。Arkadia是RING型E3连接酶的成员,与Smurf2同时降解Smad7、TGF- β R1不同,Arkadia只与Smad7反应,不影响TGF- β R1,且可以降解SnoN、Ski^[18-19],从而增强TGF- β /Smad通路的效应。

研究表明,糖尿病肾病发生时,Smurf2、Arkadia、Smad2、Smad3的表达明显增加,而抑制性因子Smad7、SnoN、Ski的表达下降,因而TGF- β /Smad通路持续激活^[20-21]。尽管增高的Smurf2可以降解TGF- β R1,但有研究表明高糖刺激下肾小球系膜细胞TGF- β R1表达反而增多,其机制可能与泛素C末端水解酶(ubiquitin C-terminal hydrolase L5, UCHL5)表达增多有关,其可与Smad7结合,发挥去

泛素化作用,直接抑制 TGF- β R1 的泛素化降解^[22]。由此表明,糖尿病肾病发病时 UPS 异常导致 TGF- β /Smad 通路调节的失衡,可能是参与了糖尿病肾病肾间质纤维化过程,促进了肾络癥瘕中“邪聚”因素的产生。

2.3 自噬溶酶体途径调节 TGF- β 的表达 机体在饥饿、氧化应激、高血糖等状态下可激活细胞内的自噬溶酶体途径,消化自身细胞内的蛋白质以适应环境变化。自噬作为细胞在应激状态下的一种适应性调节机制,对糖尿病肾脏损伤也具有一定的保护作用,具体机制尚未明确,既往研究多集中于自噬对于肾脏固有细胞的保护方面,发现自噬缺陷可导致足细胞及肾小管上皮细胞的损伤,而激活自噬能够减轻这一损伤从而保护肾功能^[23-24]。

目前,自噬与肾纤维化关系的相关研究尚少。有研究表明,TGF- β 可以通过 TAK1-MKK3-p38 通路激活自噬,而反过来,诱导肾小管上皮细胞自噬又可抑制细胞凋亡,促进 TGF- β 分解,减少成熟 TGF- β 的分泌,同时减少 TGF- β 诱导的 I 型胶原(collagen type I, Col-1)的聚积,减轻 ECM 的形成,减轻肾间质纤维化,从而延缓肾功能进展。但研究并未发现自噬能够减少 TGF- β 1、Col-1 mRNA 的表达,推测自噬抑制肾纤维化的作用可能与其对 TGF- β 等蛋白的降解作用有关^[25-27]。也有报道,在单侧输卵管梗阻小鼠模型远端小管上皮细胞内,自噬可通过调节 TGF- β 和 IL-1 β 的表达缓解肾间质纤维化进程^[28]。最新研究发现,糖尿病肾病肾纤维化小鼠模型的细胞自噬活性降低,且体外高糖培养的细胞模型也显示自噬受到抑制,IV 型胶原(collagen type IV, Col-IV)表达升高,在增加自噬流量后,Col-IV 表达水平降低^[29],表明激活自噬可能是缓解肾间质纤维化进程的有效疗法。研究发现糖尿病肾病动物模型及患者肾脏自噬功能明显降低,与肾络癥瘕理论中的“正气亏虚”相对应。

由此可见,自噬、UPS 在 TGF- β /Smad 通路的调节方面相互对立,糖尿病肾病中细胞自噬功能降低,而 UPS 则处于激活状态,这种“邪实正虚”的失衡状态激活了 TGF- β 及其下游通路,进而加速肾脏纤维化进程,与糖尿病肾病的发生发展关系密切。自噬与 UPS 的关系类似中医理论中的阴与阳,当出现偏盛偏衰、阴阳失衡时,“阴平阳秘,精神乃治”的健康状态便被打破,致使正气不足,邪气得以趁机入侵,倘若偏盛偏衰未能及时纠正,则正气进一步亏虚,抗邪乏力,形成恶性循环,终致疾病向恶。这一

过程也类似于肾络癥瘕理论中的聚与散,聚之力强盛,消散之力长期不能与之抗衡,便会形成“瘀血、痰浊”等病理产物,阻塞肾络,形成“肾络癥瘕”,终致使肾体受损,肾用失司。然而,自噬与 UPS 作为机体蛋白代谢的两个重要途径,又是紧密联系、相互依存的,一方面,对于降解损伤和异常蛋白,二者可以相互补充;另一方面,自噬的激活需要泛素化对蛋白的修饰,自噬可以特异性地清除泛素化底物,防止底物复合物的蓄积^[30]。这又与阴阳学说中的交感互藏、互根互用有异曲同工之妙。

3 和解聚散法通过调节 TGF- β /Smad 通路缓解糖尿病肾病肾间质纤维化

糖尿病肾病肾间质纤维化久病入络,由气及血、病位深锢,属沉痾痼疾,若欲补其虚,但虚不受补,补而助邪。若单用攻法,又易克伐正气,易犯虚虚之戒。因此,既要聚其正气,又要散其邪气,以达到聚散平衡状态,即和解聚散法。聚者散之,散者聚之,达到聚散动态平衡。对于肾络癥瘕的治法而言,消癥散结属于散法,补气扶正属于聚法,均属于中医正治法范畴。在前期肾间质纤维化和糖尿病肾病的研究中,和解聚散法的代表方剂肾炎防衰液与和解聚散方均具有良好的临床疗效,两方共同组成的鳖甲、海藻、牡蛎,消癥散结以聚者散之立法,黄芪、当归,益气和血以散者聚之立法,三七、熟地黄加强攻补之力,共奏扶正消癥、和解聚散之功效。

在对肾炎防衰液与和解聚散方进行临床观察有效的基础上,有学者进行了基础实验研究,证明肾炎防衰液能够明显降低 5/6 肾切除大鼠肾组织纤维连接蛋白(febrile neutropenia, FN)表达^[31-32],抑制单侧输卵管梗阻大鼠 Smad2、Smad3、TGF- β 1、CTGF 蛋白的表达,减少 ECM 的生成,减轻肾间质纤维化。通过动物和细胞实验证实,肾炎防衰液可以降低 TGF- β 1 表达,抑制 FN、Col-IV 产生,减轻 ECM 积聚,延缓糖尿病肾病的进展^[33]。和解聚散方能够抑制单侧输卵管梗阻大鼠肾组织中 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的产生,抑制肾脏固有细胞的表型转化,下调 FN、Col-IV、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)和 LN 的表达,同时显著减少单侧输卵管梗阻大鼠血清尿素氮、血清肌酐水平,下调大鼠肾组织 TGF- β 1 的表达,减轻肾间质纤维化的程度^[34-36]。糖尿病肾病肾间质纤维化阶段,尿中潜血、蛋白、葡萄糖等指标的持续升高是“散”偏盛所致,精微泄

露,伤津耗气,致使络脉失养;而血肌酐、尿素氮等不断升高, FN、胶原等 ECM 成分大量积聚,则是“聚”偏盛所致。热、痰、瘀、毒胶结,阻滞肾络,终致肾体失用。使用和解聚散法扶正益气、增强正气的固摄之效以对抗邪气的消散之力;使用消癥散结法化解已成的癥瘕,疏通肾络,使气血重新流通,滋养肾体,将两种相互对立的治法联合应用以达到聚散平衡状态,缓解糖尿病肾病肾间质纤维化进程。

虽然两种治法对肾间质纤维化和糖尿病肾病自噬水平的影响还未见相关报道,但有研究表明,黄芪甲苷可能通过增强肾组织细胞自噬活性,有效改善糖尿病肾病症状,减缓 2 型糖尿病肾病的发展进程^[37];当归补血汤(由黄芪和当归组成)可影响细胞自噬活性,减少糖尿病肾病大鼠肾组织细胞的凋亡,减少肾小球系膜区 ECM 的异常积聚^[38];三七皂苷 R1 可以激活被高糖抑制的足细胞自噬活性,发挥保护肾脏足细胞的作用^[39]。自噬在糖尿病肾病肾间质纤维化中的作用是多方面和复杂的,需深入了解自噬的作用以及和解聚散法通过干预 UPS 与自噬调节 TGF- β /Smad 通路缓解糖尿病肾病肾间质纤维化的机制内涵。

4 小结

在肾间质纤维化过程中,ECM 蛋白降解异常、进行性积聚与 UPS、自噬两个途径密切相关,TGF- β /Smad 作为致糖尿病肾病肾间质纤维化的重要通路之一,其平衡失调受 UPS 和自噬的双重影响,这与中医“肾络癥瘕聚散消长”理论中,“邪聚正散”的失衡状态相一致。前期已证实和解聚散法可以抑制 TGF- β /Smad 通路,缓解糖尿病肾病肾间质纤维化,其作用机制可能与调节糖尿病肾病状态下自噬与泛素蛋白降解途径的平衡有关,但仍需加强实验设计,以明确和解聚散法干预 TGF- β /Smad 信号通路是否与抑制泛素蛋白酶体降解通路进而减少其对 Smad7、SnoN、Ski 等蛋白的降解相关,且和解聚散法干预泛素蛋白酶体途径的具体节点有待研究;和解聚散法抑制 TGF- β /Smad 信号通路是否与激活自噬进而减少 TGF- β 、Smad2、Smad3 等蛋白的表达有关,和解聚散法干预自噬-溶酶体降解途径的具体节点有待明确;有待通过体外实验阐明其含药血清是否通过干预上述通路发挥作用,干预上述通路能够增加 TGF- β /Smad 通路中哪些关键蛋白的降解。

此外,自噬是把“双刃剑”,适度自噬有助于减

少细胞凋亡、减轻肾损害,自噬不足或过表达则可加重肾间质纤维化的进展^[40]。泛素蛋白酶体途径亦是如此。这与《黄帝内经》中“壮火食气,少火生气”的观点不谋而合,阴阳、正邪交争之间均需一个合适的“度”,才能最终达到“阴平阳秘,精神乃治”。今后需进一步研究和解聚散法调节糖尿病肾病状态下自噬与泛素蛋白降解途径的具体节点,同时探究在此法指导下所处方剂的配伍、用量等问题,明确 TGF- β 的平衡调节,在和解聚散法的指导下合理遣方用药,以更有效地延缓糖尿病肾病肾间质纤维化,进一步发展“肾络癥瘕聚散消长”病机理论。

参考文献:

- [1] LIN Y C, CHANG Y H, YANG S Y, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease [J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(8): 662-675.
- [2] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. N Engl J Med 2016, 375(9): 905-906.
- [3] SUN Y B, QU X, CARUANA G, et al. The origin of renal fibroblasts/myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis [J]. Differentiation, 2016, 92(3): 102-107.
- [4] 朱青青,李雪玲,钟逸斐. 肾间质纤维化中西医结合治疗进展 [J]. 中医学报, 2019, 34(1): 54-60.
- [5] 孙卫卫,滕福斌,刘忠杰,等. 王耀献从辨机理论论治糖尿病肾病 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3394-3396.
- [6] 王耀献,李侠,刘尚健,等. 肾络癥瘕聚散理论与肾纤维化 [C]. 北京: 中华中医药学会第二十一届全国中医肾病学术会议论文集, 2008: 152-155.
- [7] 王耀献,刘尚建,付天昊,等. 肾络微型症瘕探微 [J]. 中医杂志, 2006, 47(4): 247-249.
- [8] 王耀献,刘尚建,付天昊,等. 肾络微型癥瘕三态论探析 [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2010, 17(3): 17-18.
- [9] SUTARIYA B, JHONSA D, SARAF M N. TGF- β : the connecting link between nephropathy and fibrosis [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol 2016, 38(1): 39-49.
- [10] NOGUEIRA A, PIRES M J, OLIVEIRA P A. Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: a review of animal models and therapeutic strategies [J]. In Vivo 2017, 31(1): 1-22.
- [11] MENG X M, TANG P M, LI J, et al. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis [J]. Front Physiol 2015, 6: 82.
- [12] HANNA J, GUERRA-MORENO A, ANG J, et al. Protein degradation and the pathologic basis of disease [J]. Am J Pathol 2019, 189(1): 94-103.
- [13] WANG Y, LE W D. Autophagy and ubiquitin-proteasome system [M]. Autophagy: Biology and Diseases. Singapore, 2019: 527-550.
- [14] LIU N, SHI Y, ZHUANG S. Autophagy in chronic kidney diseases [J]. Kidney Dis(Basel), 2016, 2(1): 37-45.
- [15] YAN X, LIU Z, CHEN Y. Regulation of TGF- β signaling by Smad7 [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2009, 41(4):

- 263 - 272.
- [16] DEHEUNINCK J, LUO K, Ski and SnoN, potent negative regulators of TGF - beta signaling [J]. *Cell Res* 2009, 19(1): 47 - 57.
- [17] INOUE Y, IMAMURA T. Regulation of TGF - beta family signaling by E3 ubiquitin ligases [J]. *Cancer Sci* 2008, 99(11): 2107 - 2112.
- [18] LEVY L, HOWELL M, DAS D, et al. Arkadia activates Smad3/Smad4 - dependent transcription by triggering signal - induced SnoN degradation [J]. *Mol Cell Biol* 2007, 27(17): 6068 - 6083.
- [19] NAGANO Y, MAVRAKIS K J, LEE K L, et al. Arkadia induces degradation of SnoN and c - Ski to enhance transforming growth factor - beta signaling [J]. *J Biol Chem* 2007, 282(28): 20492 - 20501.
- [20] TAN R, HE W, LIN X, et al. Smad ubiquitination regulatory factor - 2 in the fibrotic kidney: regulation, target specificity, and functional implication [J]. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008, 294(5): 1076 - 1083.
- [21] FUKASAWA H, YAMAMOTO T, TOGAWA A, et al. Ubiquitin - dependent degradation of SnoN and Ski is increased in renal fibrosis induced by obstructive injury [J]. *Kidney Int* 2006, 69(10): 1733 - 1740.
- [22] KO Y M, CHANG C Y, CHIOU S J, et al. Ubiquitin C - terminal hydrolase - L5 is required for high glucose - induced transforming growth factor - beta receptor I expression and hypertrophy in mesangial cells [J]. *Arch Biochem Biophys* 2013, 535(2): 177 - 186.
- [23] FANG L, ZHOU Y, CAO H, et al. Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia - induced podocyte injury [J]. *PLoS One* 2013, 8(4): e60546.
- [24] ZHAO X C, LIVINGSTON M J, LIANG X L, et al. Cell apoptosis and autophagy in renal fibrosis [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2019: 557 - 584.
- [25] KIM S I, NA H J, DING Y, et al. Autophagy promotes intracellular degradation of type I collagen induced by transforming growth factor (TGF) - beta1 [J]. *J Biol Chem* 2012, 287(15): 11677 - 11688.
- [26] DING Y, KIM S L, LEE S Y, et al. Autophagy regulates TGF - beta expression and suppresses kidney fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction [J]. *J Am Soc Nephrol* 2014, 25(12): 2835 - 2846.
- [27] DEL PRINCIPE D, LISTA P, MALORNI W, et al. Fibroblast autophagy in fibrotic disorders [J]. *J Pathol* 2013, 229(2): 208 - 220.
- [28] NAM S A, KIM W Y, KIM J W, et al. Autophagy attenuates tubulointerstitial fibrosis through regulating transforming growth factor - beta and NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Cell Death Dis* 2019, 10(2): 78.
- [29] LIANG Q, LIU T, GUO T, et al. ATF4 promotes renal tubulointerstitial fibrosis by suppressing autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Life Sci* 2021, 264: 118686.
- [30] KOROLCHUK V I, MENZIES F M, RUBINSZTEIN D C. Mechanisms of cross - talk between the ubiquitin - proteasome and autophagy - lysosome systems [J]. *FEBS Lett* 2010, 584(7): 1393 - 1398.
- [31] 王颖航, 王耀献, 赵宗江, 等. 肾炎防衰液对5/6肾切除大鼠肾组织FN表达的影响 [J]. *北京中医药大学学报* 2007, 30(6): 409 - 412, 437.
- [32] 刘兰英, 王耀献, 赵宗江, 等. 肾炎防衰液对肾间质纤维化防治作用的实验研究 [J]. *河北中医药学报* 2010, 25(2): 6 - 7, 2.
- [33] LV J, WANG Z, WANG Y, et al. Renoprotective effect of the Shen - Yan - Fang - Shuai formula by inhibiting TNF - alpha/NF - kappaB signaling pathway in diabetic rats [J]. *J Diabetes Res* 2017, 2017: 4319057.
- [34] 崔瑾, 王耀献, 孙卫卫, 等. 和解聚散方对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织alpha-SMA表达的影响 [J]. *中医药信息* 2012, 29(1): 28.
- [35] 沈存, 王耀献, 孙卫卫, 等. 和解聚散方对单侧输尿管梗阻肾间质纤维化大鼠细胞外基质表达的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志* 2011, 12(11): 967 - 969.
- [36] 孙卫卫, 王耀献, 刘尚建, 等. 和解聚散方对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的防治作用 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(10): 861 - 864.
- [37] 曾又佳, 贺良平, 张冰, 黄茂甲, 通过调控肾素原受体 - 自噬途径改善嘌呤霉素诱导肾足细胞骨架损伤的作用研究 [J]. *中国中医基础医学杂志* 2020, 26(10): 1479 - 1483.
- [38] 吴修红, 刘静, 朴成玉, 等. 当归补血汤治疗糖尿病肾病作用机制研究进展 [J]. *中医药学报* 2021, 49(2): 79 - 82.
- [39] HUANG G, ZOU B, LV J, et al. Notoginsenoside R1 attenuates glucose - induced podocyte injury via the inhibition of apoptosis and the activation of autophagy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Int J Mol Med* 2017, 39(3): 559 - 568.
- [40] 吴静怡, 蒋春波. 基于“肾虚湿热”病机探讨自噬与慢性肾脏病的关系 [J]. *中医学报* 2021, 36(11): 2346 - 2350.

收稿日期: 2021 - 08 - 22

作者简介: 周梦琪 (1992 -), 女, 河南焦作人, 博士研究生, 研究方向: 中医药防治肾纤维化。

通信作者: 王耀献 (1966 -), 男, 河南登封人, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治肾纤维化。E - mail: wyx19660222@sina.com

编辑: 吴楠