

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research丹蛭降糖胶囊改善 db/db 小鼠肾组织损伤的
作用机制

Mechanism of Danzhi Jiangtang capsule in improving kidney tissue injury in db/db mice

阮诺冰^{1a}, 方朝晖^{2,3}, 李金菊^{1a},
许 奇^{1b}, 李瑜璠^{1a}, 胡可心^{1a}

(1. 安徽中医药大学, a. 第一临床医学院; b. 研究生院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学第一附属医院 内分泌科, 安徽 合肥 230031; 3. 合肥综合性国家科学中心大健康研究院 新安医学与中医药现代化研究所, 安徽 合肥 230000)

RUAN Nou - bing^{1a},
FANG Zhao - hui^{2,3},
LI Jin - ju^{1a}, XU Qi^{1b},
LI Yu - fan^{1a}, HU Ke - xin^{1a}(1. a. The First Clinical College;
b. Graduate School, Anhui University of
Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui
Province, China; 2. Department of
Endocrinology, The First Affiliated
Hospital of Anhui University of Chinese
Medicine, Hefei 230031, Anhui Province,
China; 3. Xin'an Institute of Medicine
and Modernization of Chinese Medicine,
National Science Center's Institute of
Comprehensive Health, Hefei 230000,
Anhui Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(82174153, 81573944, 81774286);
中央财政转移支付地方基金资助项目(2023-24); 新安医学与中医药现代化“揭榜挂帅”基金资助项目(2023CXMMTCM003)

作者简介: 阮诺冰(1996-), 女, 博士研究生, 主要研究方向为中医药防治内分泌疾病方面的研究

通信作者: 方朝晖, 主任医师, 博士生导师
MP: 13965059097

E-mail: fangzhaohui9097@163.com

摘要:目的 探讨丹蛭降糖胶囊对糖尿病肾病(DKD) db/db 小鼠肾保护作用及对自噬-溶酶体途径的影响。**方法** 将 db/db 小鼠随机分为模型组($0.2 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ 0.9% NaCl)、阳性对照组($45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 厄贝沙坦)和高、中、低剂量实验组($1\ 800, 900, 450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 丹蛭降糖胶囊), 另以 db/m 小鼠作为空白组($0.2 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ 0.9% NaCl), 连续灌胃给药 8 周。用蛋白质印迹法检测肾组织选择性自噬接头蛋白 p62 (P62)、微管相关蛋白轻链 3 (LC3)、转录因子 EB (TFEB)、溶酶体关联膜蛋白 1 (LAMP-1)、组织蛋白酶 Cathepsin D (CTSD) 的相对表达水平。**结果** 空白组、模型组、阳性对照组和高、中、低剂量实验组 P62 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.04 、 7.66 ± 0.27 、 3.52 ± 0.11 、 2.21 ± 0.09 、 2.86 ± 0.10 和 4.05 ± 0.16 , LC3 II/I 分别为 1.00 ± 0.02 、 0.17 ± 0.01 、 0.71 ± 0.08 、 0.86 ± 0.05 、 0.80 ± 0.04 和 0.73 ± 0.06 , TFEB 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.01 、 0.17 ± 0.01 、 0.30 ± 0.01 、 0.63 ± 0.01 、 0.45 ± 0.01 和 0.42 ± 0.01 , LAMP-1 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.01 、 0.28 ± 0.02 、 0.42 ± 0.01 、 0.77 ± 0.00 、 0.55 ± 0.03 和 0.40 ± 0.02 , CTSD 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.04 、 0.27 ± 0.03 、 0.47 ± 0.04 、 0.73 ± 0.02 、 0.63 ± 0.01 和 0.52 ± 0.02 。高、中、低剂量实验组的上述指标与模型组比较, 在统计学上差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。**结论** 丹蛭降糖胶囊可改善 db/db 小鼠肾损害, 可能与修复自噬-溶酶体途径, 激活自噬, 加速清除异常蛋白质和降解细胞器有关。

关键词: 丹蛭降糖胶囊; 糖尿病肾病; 自噬-溶酶体途径; 肾损伤

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.014

中图分类号: R28 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)04-0517-05

Abstract: Objective To investigate the protective effect of Danzhi Jiangtang capsule on kidney of db/db mice with diabetic kidney disease (DKD) and its effects on the autophagy-lysosomal pathway. **Methods**

The db/db mice were randomly divided into model group ($0.2 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ 0.9% NaCl), positive control group ($45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ irbesartan) and experimental - H, - M, - L groups ($1\ 800, 900$ and $450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Danzhi Jiangtang capsule), and another db/m mice were taken as blank group ($0.2 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ 0.9% NaCl), which were continuously infused for 8 weeks. The expression levels of sequestosome1 (P62), microtubule-associated protein light chain 3 (LC3), transcription factor EB (TFEB), lysosomal associated membrane protein 1 (LAMP-1) and cathepsin D (CTSD) were detected in renal tissues by Western blot. **Results** The relative expression levels of P62 protein in

blank group, model group, positive control group and experimental - H, - M, - L groups were 1.00 ± 0.04 , 7.66 ± 0.27 , 3.52 ± 0.11 , 2.21 ± 0.09 , 2.86 ± 0.10 and 4.05 ± 0.16 ; the LC3 II/I levels were 1.00 ± 0.02 , 0.17 ± 0.01 , 0.71 ± 0.08 , 0.86 ± 0.05 , 0.80 ± 0.04 and 0.73 ± 0.06 ; the TFEB protein levels were 1.00 ± 0.01 , 0.17 ± 0.01 , 0.30 ± 0.01 , 0.63 ± 0.01 , 0.45 ± 0.01 and 0.42 ± 0.01 ; the LAMP - 1 protein levels were 1.00 ± 0.01 , 0.28 ± 0.02 , 0.42 ± 0.01 , 0.77 ± 0.00 , 0.55 ± 0.03 and 0.40 ± 0.02 ; the CTSD protein levels were 1.00 ± 0.04 , 0.27 ± 0.03 , 0.47 ± 0.04 , 0.73 ± 0.02 , 0.63 ± 0.01 and 0.52 ± 0.02 . The differences between the above indexes in the experimental - H, - M, - L groups and the model group were statistically significant (all $P < 0.01$). **Conclusion** Danzhi Jiangtang capsule can improved renal damage in db/db mice, which may be related to the repair of autophagy - lysosome pathway, accelerate clearance of abnormal proteins and degradation of organelles.

Key words: Danzhi Jiangtang capsule; diabetic kidney disease; autophagy - lysosome pathway; kidney injury

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)属于糖尿病微血管并发症,临床表现为蛋白尿、水肿、肾功能衰退等,约20%~40%的糖尿病患者进展为DKD^[1]。我国DKD的患病率逐年攀升,给患者及家庭带来沉重的负担^[2]。近年来,有关中医药防治DKD的研究越来越多,中医药具有多成分、多靶点、多途径,药物不良反应少的特点,在DKD治疗方面表现出良好的效果^[3]。本课题组前期研究发现,丹蛭降糖胶囊可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/核糖体蛋白S6激酶 β -1(ribosomal protein S6 kinase β 1, S6K1)信号通路,提高足细胞的自噬活性从而减轻DKD大鼠足细胞损伤和肾病理改变^[4]。本研究通过建立DKD小鼠模型,观察丹蛭降糖胶囊是否调控自噬-溶酶体途径发挥肾保护作用。

材料与方法

1 材料

动物 雄性SPF级db/m小鼠和db/db小鼠,鼠龄均为10周,均购自江苏华创信诺医药科技有限公司。动物生产许可证号:SCXK(苏)2020-0009。本实验经安徽中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理批号:AHUCM-mouse-2024116)。

药品与试剂 丹蛭降糖胶囊,规格:每粒0.4g,批号:20220308,皖药制字:Z20090006,安徽中医药大学第一附属医院制剂中心生产;厄贝沙坦片,规格:每片75mg,批号:0000061974,批准文号:国药准字H20030016,浙江华海药业股份有限公司生产。微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)、转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)抗体,均购自美国proteintech公司;选择性自噬接头蛋白(sequestosome1, P62)抗体,购自美国CST公司;溶酶体关联膜蛋白1(lysosomal associated membrane protein 1, LAMP-1)、组织蛋白酶

(cathepsin D, CTSD)抗体,均购自武汉爱博泰克生物科技有限公司; β -actin抗体,购自北京博奥森生物技术有限公司。

仪器 PP-1105电泳仪,北京凯元信瑞仪器有限公司产品;KZIII-F低温组织研磨仪,武汉塞维尔生物科技有限公司产品;JEM-1400Flash透射电镜,日本JEOL公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建

db/db小鼠是目前应用最广泛的DKD模型,随着病程进展,白蛋白尿和系膜基质扩张方面表现出稳健的增加^[5]。所有小鼠适应性喂养1周后检测尿微量白蛋白和血糖,当db/db小鼠尿微量蛋白尿含量显著高于db/m小鼠,且空腹血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时判定为模型成功^[6]。

2.2 动物分组与处置方法

将40只db/db小鼠随机分为模型组、阳性对照组和高、中、低剂量实验组,另设8只db/m小鼠为空白组。根据小鼠等效剂量为人的9.1倍计算,阳性对照组灌胃给予 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 厄贝沙坦,高、中、低剂量实验组分别灌胃给予1800、900、450 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 丹蛭降糖胶囊,空白组与模型组灌胃0.9% NaCl 0.2 mL。各组均每天给药1次,连续给药8周。

2.3 样本采集与处理

末次给药后,禁食不禁水12h,用1%戊巴比妥钠麻醉后眼眶取血,静置后以 $3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5min,吸取上清液, -80°C 保存。暴露腹腔取出两侧肾,剥去筋膜,一侧部分肾组织用4%多聚甲醛室温固定,部分分离大小为 1 mm^3 的组织用电镜液保存,另一侧肾组织 -80°C 冻存备用。

2.4 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清中炎症因子的含量^[7]

根据ELISA检测试剂盒说明书检测小鼠血清炎

症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-6 的含量。

2.5 苏木精-伊红染色法和马松染色法观察肾组织病理变化^[8]

取出固定的肾组织,乙醇梯度脱水,二甲苯透明后石蜡包埋,切片,染色,脱水,透化,封片,光学显微镜下观察并拍照。

2.6 透射电镜法观察肾组织超微结构^[9]

取电镜液中的肾组织浸泡于2.5%戊二醛4 h,磷酸漂液冲洗3次,1%锇酸固定液固定2 h,不同浓度的乙醇梯度脱水,100%丙酮室温脱水,包封聚合。切片,醋酸铀-柠檬酸铅双染色,透射电镜下观察基底膜的厚度、细胞外基质的增殖情况、自噬小体及足突融合情况。

2.7 蛋白质印迹法检测肾组织 P62、LC3 II/I、TFEB、LAMP-1 和 CTSD 蛋白的表达情况^[10]

取冻存的肾组织,液氮研磨,加入 RIPA 裂解液裂解,在4℃下以 $1.2 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心,取上清液。测定蛋白浓度,蛋白变性,制胶,上样。恒压电泳分离蛋白,恒流转膜。5%脱脂奶粉室温封闭1 h后,加入一抗溶液 P62 (1:1 000)、LC3 (1:2 000)、TFEB (1:2 000)、LAMP-1 (1:1 000)、CTSD (1:500)、 β -actin (1:5 000),4℃孵育过夜,TBST漂洗3次,二抗室温孵育30 min。漂洗3次,加入 ECL 化学发光显色,用凝胶成像系统曝光、拍照,用 Image J 软件进行灰度值测定。

3 统计学处理

用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差(One-Way ANOVA)分析。

结 果

1 小鼠一般情况

将 db/db 小鼠随机分为模型组($0.2 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$

$0.9\% \text{ NaCl}$)、阳性对照组($45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 厄贝沙坦)和高、中、低剂量实验组($1\ 800\ 900\ 450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 丹蛭降糖胶囊),另以 db/m 小鼠作为空白组($0.2 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1} 0.9\% \text{ NaCl}$)。

空白组小鼠反应灵敏,进食饮水正常,皮毛有光泽,模型组小鼠反应迟钝,出现多尿、多饮、多食等症,精神萎靡,皮毛枯槁,并伴有不同程度的尾部破溃,高、中、低剂量实验组小鼠的上述症状较模型组有所改善。

2 各组小鼠炎症因子水平比较

模型组与空白组比较,TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);高、中、低剂量实验组与模型组比较,TNF- α 和 IL-6 水平均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);高、中剂量实验组与模型组比较,IL-1 β 水平均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),见表1。

3 丹蛭降糖胶囊对小鼠肾组织病理的影响

空白组小鼠肾组织结构完整、清晰,系膜基质未见增生,未见明显病理改变;模型组小鼠肾组织肾小球体积增大,毛细血管基底膜弥漫性增厚,肾小囊腔变窄,部分可见球囊黏连,肾小管上皮细胞呈空泡样变性、管腔扩张,肾间质可见明显局灶性、呈絮团状的蓝染胶原纤维;各药物干预组小鼠肾组织病理变化较模型组有不同程度的改善,胶原纤维沉积较模型组减少。结果见图1。

4 电镜观察超微结构

模型组与空白组比较,小鼠肾小球肥大,肾小球基底膜增厚,部分节段伴有明显足细胞足突融合,足突间孔隙消失,细胞器萎缩变形,自噬溶酶体结构破坏;高、中、低剂量实验组与模型对照组比较,小鼠基底膜增厚及足突节段性融合表现减轻,呈现齿梳状结构,可见明显的自噬溶酶体,见图2。

表1 各组小鼠炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of inflammatory factor levels in each group of mice ($\bar{x} \pm s$)

Group	<i>n</i>	TNF- α ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-1 β ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-6 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Blank	8	804.27 $\pm$ 24.72	72.97 $\pm$ 20.09	113.85 $\pm$ 24.98
Model	8	1 163.75 $\pm$ 101.70 ^{**}	126.70 $\pm$ 3.38 ^{**}	218.01 $\pm$ 6.53 ^{**}
Positive control	8	859.33 $\pm$ 40.30 ^{##}	117.56 $\pm$ 16.40	157.78 $\pm$ 19.30 ^{##}
Experimental-H	8	878.18 $\pm$ 64.87 ^{##}	97.62 $\pm$ 21.37 ^{##}	164.41 $\pm$ 17.20 ^{##}
Experimental-M	8	912.97 $\pm$ 30.90 ^{##}	101.16 $\pm$ 9.76 ^{##}	170.65 $\pm$ 42.64 ^{##}
Experimental-L	8	935.15 $\pm$ 54.20 ^{##}	125.50 $\pm$ 3.89	176.87 $\pm$ 13.93 ^{##}

Blank and model groups: $0.2 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1} 0.9\% \text{ NaCl}$; Positive control group: $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ irbesartan; Experimental-H, -M, -L groups: $1\ 800\ 900\ 450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Danzhi Jiangtang capsule; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; IL: Interleukin; Compared with blank group, ^{**} $P < 0.01$; Compared with model group, ^{##} $P < 0.01$.

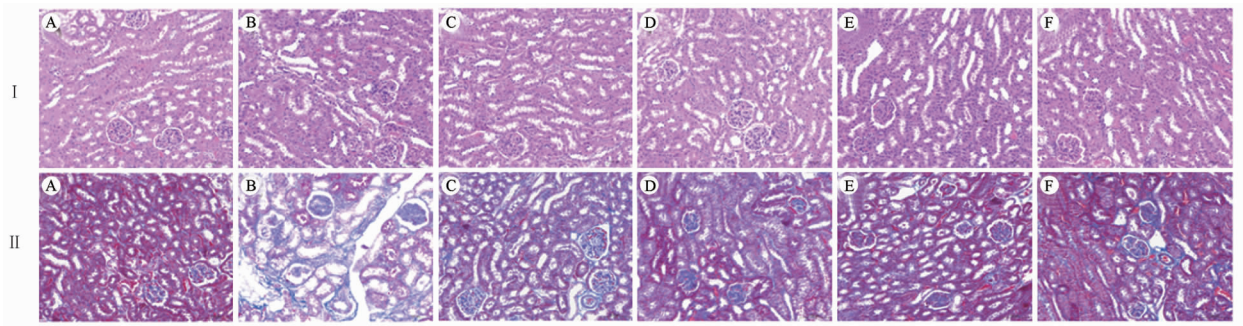


图1 丹蛭降糖胶囊对小鼠肾组织病理的影响(×100)

Figure 1 Effect of Danzhi Jiangtang capsule on renal tissue pathology in mice (×100)

I: Hematoxylin-eosin staining; II: Masson staining; A: Blank group; B: Model group; C: Positive control group; D, E, F: Experimental-H, -M, -L groups, respectively.

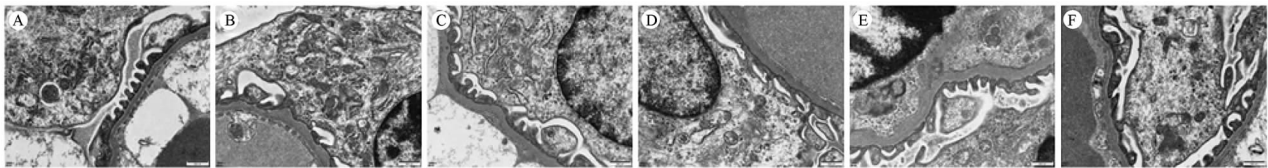


图2 用透射电镜观察各组小鼠肾组织超微结构(×5000)

Figure 2 Ultrastructure of renal tissue in each group observed by transmission electron microscope (×5000)

A-F: Refer to figure 1.

表2 各组小鼠肾组织中信号通路相关蛋白相对表达水平($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expression of signaling pathway-related proteins in femur tissues in each group of renal tissues of mice ($\bar{x} \pm s$)

Group	P62	LC3 II/I	TFEB	LAMP-1	CTSD
Blank	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.02	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.04
Model	7.66 ± 0.27**	0.17 ± 0.01**	0.17 ± 0.01**	0.28 ± 0.02**	0.27 ± 0.03**
Positive control	3.52 ± 0.11##	0.71 ± 0.08##	0.30 ± 0.01##	0.42 ± 0.01##	0.47 ± 0.04##
Experimental-H	2.21 ± 0.09##	0.86 ± 0.05##	0.63 ± 0.01##	0.77 ± 0.00##	0.73 ± 0.02##
Experimental-M	2.86 ± 0.10##	0.80 ± 0.04##	0.45 ± 0.01##	0.55 ± 0.03##	0.63 ± 0.01##
Experimental-L	4.05 ± 0.16##	0.73 ± 0.06##	0.42 ± 0.01##	0.40 ± 0.02##	0.52 ± 0.02##

Dose and *n* refer to table 1; P62; Sequestosome1; LC3 II/I; Microtubule-associated protein light chain 3 II/I; TFEB; Transcription factor EB; LAMP-1; Lysosomal associated membrane protein 1; CTSD; Cathepsin D; Compared with blank group, ***P* < 0.01; Compared with model group, ##*P* < 0.01.

5 小鼠肾组织 P62、LC3II/I、TFEB、LAMP-1 和 CTSD 蛋白相对表达水平

模型组与空白组比较,LC3II/I、TFEB、LAMP-1 和 CTSD 蛋白相对表达水平均显著降低,P62 蛋白相对表达水平显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);高、中、低剂量实验组与模型组比较,LC3 II/I、TFEB、LAMP-1 和 CTSD 蛋白相对表达水平均显著升高,P62 蛋白相对表达水平显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),见表2。

讨 论

自噬是真核生物维持细胞稳态的重要代谢过

程,该过程与自噬溶酶体途径密切相关,涉及自噬体形成、自噬体溶酶体的融合降解、溶酶体的生成等过程^[11]。研究表明,自噬缺陷与溶酶体功能障碍在多种肾疾病中发挥着重要作用^[12]。当肾固有细胞自噬通路受阻,溶酶体功能障碍,无法去除异常和错误折叠蛋白、衰老的细胞器和代谢废物,各种病理性产物异常堆积,进而激活炎症因子的表达活化,则会导致肾组织损伤,加速肾小球硬化^[13-14]。因此,激活和恢复自噬活性可能是延缓 DKD 进展的重要环节。

TFEB 是促进蛋白质清除和细胞器降解的自噬溶酶体通路的关键调节因子。在正常情况下,TFEB 无活性,在各种应激刺激下被激活,发生去磷酸化,进入

细胞核内,促进自噬溶酶体相关蛋白的表达,增强自噬溶酶体途径^[15]。LC3 II/I、P62、LAMP-1、CTSD均为自噬溶酶体相关蛋白。LC3 II/I是自噬被激活的标志,比值升高提示自噬泡数量增多,降低表明自噬体形成障碍^[16]。P62随着自噬体一起降解,当自噬体降解障碍时,其含量会升高,二者相互作用反映自噬水平的改变^[17]。LAMP-1是溶酶体膜蛋白蛋白,其表达水平与自噬溶酶体的数量及完整性成正比^[18]。CTSD与溶酶体蛋白水解相关,其表达水平可测定自噬溶酶体功能^[19]。

本研究提示,丹蛭降糖胶囊能减轻db/db小鼠肾病理损伤,可能与逆转自噬溶酶体途径障碍,激活自噬,加速清除异常蛋白质和降解细胞器有关。

参考文献:

- [1] GHEITH O, FAROUK N, NAMPOORY N, *et al.* Diabetic kidney disease: World wide difference of prevalence and risk factors[J]. *J Nephropharmacol*, 2015, 5(1):49—56.
- [2] SAMSU N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021(7): 1497449.
- [3] 阮诺冰,方朝晖. 中医药防治糖尿病肾病研究进展[J]. *中医临床杂志*, 2023, 35(7):1438—1442.
- [4] 尹响东,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.
- [5] SHARMA K, MCCUE P, DUNN S R. Diabetic kidney disease in the db/db mouse[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284(6): F1138—F1144.
- [6] 孙竹梅,梁伟时,康佳丽,等. 2 型糖尿病 db/db 小鼠肾脏动态病理特点[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2018, 44(3):499—503, 695.
- [7] 张帅,王艺蓉,袁颖,等. 基于“心肾相交”理论的应用观察参附注射液对糖尿病大鼠心肌病与肾病的影响与保护[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(5):1045—1049.
- [8] 刘旭峰,冯佳,王述进,等. 黄芪多糖对糖尿病肾病大鼠氧化应激和自噬的影响及机制[J]. *山西医科大学学报*, 2023, 54(3): 343—351.
- [9] 刘菊香,权金星,张媛君,等. 厄贝沙坦对整合素 $\alpha v\beta 5$ 及其相关蛋白在糖尿病肾病大鼠肾表达的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(13):1918—1922.
- [10] 陈彦旭,张磊,金智生,等. 红芪多糖对糖尿病肾病 db/db 小鼠肾损伤的改善作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(14): 2078—2082.
- [11] RAVANAN P, SRIKUMAR I F, TALWAR P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses[J/OL]. *Life Sci*, 2017, 188: e53—e67. 2017 - 11 - 01 [2024 - 06 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866100/>.
- [12] ZHENG H J, ZHANG X, GUO J, *et al.* Lysosomal dysfunction - induced autophagic stress in diabetic kidney disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(15): 8276—8290.
- [13] LI G, KIDD J, LI P L. Podocyte lysosome dysfunction in chronic glomerular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1559.
- [14] DESHPANDE S, ABDOLLAHI M, WANG M, *et al.* Reduced autophagy by a microRNA - mediated signaling cascade in diabetes - induced renal glomerular hypertrophy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6954.
- [15] 杨一茗,柴嘉音,王雯. TFEB 的翻译后修饰对自噬的调节作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(3):185—193.
- [16] YORIMITSU T, KLIONSKY D J. Autophagy: Molecular machinery for self - eating [J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12 (S2): 1542—1552.
- [17] ICHIMURA Y, WAGURI S, SOU Y, *et al.* Phosphorylation of p62 activates the Keap1 - Nrf2 pathway during selective autophagy[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(5): 618—631.
- [18] BAJAJ L, LOTFI P, PAL R, *et al.* Lysosome biogenesis in health and disease[J]. *J Neurochem*, 2018, 148(5): 573—589.
- [19] HATTERSLEY K J, CAROSI J M, HEIN L K, *et al.* PICALM regulates cathepsin D processing and lysosomal function[J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 570: e103—e109. 2021 - 07 - 23 [2024 - 07 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34311200/>. (收稿日期 2024 - 07 - 29)