·专题研究:自噬调控与疾病防治·

中药调控 TGF－β 通路介导的自噬防治肾纤维化*

马良[1],张薇[1],王雨典[1],王娟[1],胡安澜[1],于小勇[2]

1. 陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046; 2. 陕西省中医医院,陕西 西安 710000

摘要:TGF－β 信号通路是调节自噬的主要通路,可通过介导自噬促进肾纤维化进展。自噬是一种使细胞内环境趋于稳态的机制,广泛参与肾纤维化的多个环节。中药单体及复方能多靶点、多效应直接作用于靶向细胞、自噬靶点等,在肾纤维化的防治中起关键作用。但中医药以 TGF－β 介导的自噬为靶点治疗肾纤维化的相关研究仍存在一定的局限性:(1)肾纤维化的发展并不是静态的病理过程,除了 TGF－β 介导的自噬外,还有其他相关细胞因子和信号通路共同作用促进肾纤维化的进展。(2)关于自噬还有许多未知的相关机制尚需探讨,其中有 2 个值得关注的问题:①大多数研究并未分析相关中药单体的具体活性成分如何参与自噬调节;②微自噬、伴侣介导的自噬在肾纤维化中不同类型肾细胞中的作用尚未可知。(3)目前以中医药干预体外模型研究为主,缺乏相关的循证依据。因此,利用网络药理学、孟德尔随机化研究等分析,探究中药单体及复方的具体有效成分的作用靶点,进行对应的高质量、随机对照临床试验,确保中药的有效性。

关键词:肾纤维化;中药;自噬;TGF－β 通路
DOI:10.16368/j.issn.1674－8999.2025.06.183
中图分类号:R259.92　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1674－8999(2025)06－1139－07

Traditional Chinese Medicine Preventing and Treating Renal Fibrosis by Regulating Autophagy Mediated by TGF－β Pathway

MA Liang[1],ZHANG Wei[1],WANG Yudian[1],WANG Juan[1],HU Anlan[1],YU Xiaoyong[2]

1. Shaanxi University of Chinese Medicine,Xianyang Shaanxi China 712046; 2. Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine,Xi′an Shaanxi China 710000

Abstract:TGF－β signaling pathway is the main pathway that regulates autophagy,which can promote the progression of renal fibrosis by mediating autophagy. Autophagy is a mechanism that tends to homeostasis in the intracellular environment and is widely involved in multiple aspects of renal fibrosis. Traditional Chinese medicine monomers and compounds can directly act on targeted cells and autophagy targets with multiple targets and multiple effects,and play a key role in the prevention and treatment of renal fibrosis. However,there are still some limitations in the research on the treatment of renal fibrosis by targeting TGF－β－mediated autophagy in traditional Chinese medicine:(1) The development of renal fibrosis is not a static pathological process,and in addition to TGF－β－mediated autophagy,there are other related cytokines and signaling pathways that work together to promote the progression of renal fibrosis. (2) There are still many unknown mechanisms of autophagy that need to be explored,and there are two issues worthy of attention:① most studies have not analyzed how the specific active components of related TCM monomers are involved in the regulation of autophagy;②The role of microautophagy and chaperone－mediated autophagy in different types of renal cells in renal fibrosis is not yet known. (3) In vitro model studies of TCM intervention are the mainstay,and there is a lack of relevant evidence－based evidence. Therefore,network pharmacology,Mendelian randomization studies and other analyses were used to explore the targets of specific active ingredients of TCM monomers and compounds,and corresponding high－quality and randomized controlled clinical experiments were carried out to ensure

* **基金项目**:国家自然科学基金项目(82174366)

the effectiveness of TCM.

Key words: renal fibrosis; medicinal herb; autophagy; TGF－β pathway

在肾脏疾病发展过程中，肾纤维化是几乎所有慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）进展为终末期肾病（end stage renal disease，ESRD）的常见病理过程，主要表现以细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度沉积、成纤维细胞增生为主。现代医学认为，肾纤维化的发病机制极为复杂，可涉及生长因子、炎症细胞、应激因子、多种信号通路等多因素、多环节共同作用，同时肾纤维化的严重程度与 CKD 的进展密不可分[1]。尽管，及时使用 RAS 抑制剂可暂时缓解病情，但仍缺乏根治疗法[2]。最近一项全球 CKD 研究报告指出，CKD 是世界范围内导致人类高发病率和高病死率的主要公共卫生问题，中国 CKD 患者约 1.32 亿，居世界第一位[3]。因此，有效延缓肾纤维化、慢性肾脏病进展，提高患者生活质量、降低病死率成为目前亟待解决的问题。

查阅文献发现，自噬与肾纤维化的发生发展密切相关。虽然转化生长因子－β（transforming growth factor－β，TGF－β）信号通路的活化可以促进纤维化发生，但也可以成为自噬的调控通路，通过激活自噬功能，使受损细胞减少，抑制肾小管间质纤维化，从而延缓肾纤维化的进展[4]。研究表明，中医药具有多靶点及不良反应少等特点，中药单体及复方可通过 TGF－β 信号通路调控自噬防治肾纤维化，但缺乏相关的系统整理，为此，笔者查阅并总结国内外相关文献，系统综述自噬发生的相关机制，以期为防治肾纤维化的临床应用和新药研发提供新的方向。

1　自噬

1.1　自噬概述　比利时生物学家 Christian de Duve 发现，当细胞内受损的细胞器通过溶酶体降解，使受损的细胞消化分解，这一现象称之为“自噬”[5]，又称为Ⅱ型程序性细胞死亡。自噬是真核生物所特有的代谢途径，本质是一种自我调控的过程，在应激或者刺激下，细胞通过溶酶体实现对异常的细胞质成分，如细胞器、蛋白质甚至是入侵病原体等进行清除降解，控制机体细胞内环境、为发育提供能量、实现细胞器更新的生物学过程[6]。自噬是一把“双刃剑”，适度地激活自噬可以清除受损的细胞器，从而保护内环境稳态；过度、失调的自噬则使得正常细胞被消灭及细胞内异常的蛋白积累，进而诱发急性肾损伤等相关疾病[7]。自噬相关性蛋白酵母 Atg6 同系物－1 BECN1 基因（Beclin－1）、微管相关蛋白 1 轻链 3（microtuble－associated protein 1 light chain 3，LC3）的表达与自噬水平呈正相关，同时 Beclin－1 也是参与调节自噬的因子[8]。

1.2　自噬分类　根据自噬形态、机制可分为大自噬、微自噬和伴侣介导的自噬[9]。大自噬是指大量细胞质被自噬体吞噬后，进一步与溶酶体融合然后降解；微自噬主要通过溶酶体膜的内陷完成细胞器降解；伴侣介导的自噬中，在靶蛋白的选择性识别下，将底物直接转运穿过溶酶体膜在腔内降解[10]。另一种分类以通过不同的底物运送方式为标准，将细胞器转移至溶酶体，降解为氨基酸及其他副产物回到细胞质中，供机体重新合成大分子产物，再根据不同的降解底物，分为选择性（线粒体自噬、内质网自噬等）及非选择性自噬[11]。目前，巨自噬的研究更为广泛，简称“自噬”，因此本文所指均为巨自噬。

2　肾纤维化与自噬

纤维化通常发生于组织损伤后，由于组织再生或伤口恢复使 ECM 成分的过度沉积而形成[12]。肾纤维化是 CKD 的主要组织病理学表现，其以纤维蛋白（fibrinogen，FN）异常分泌、肾小球系膜细胞的过度增生、ECM 的过度聚集等，逐渐形成肾小管间质纤维化和肾小球硬化[13]。研究证实，自噬与肾纤维化有紧密联系，例如自噬紊乱会影响肾脏生理功能[14]。生理情况下，自噬的激活对肾脏具有保护意义，可减轻肾脏损害和上皮－间充质转化（epithelial－mesenchymal transition，EMT），影响相关信号通路，改善肾脏纤维化。在成人肾脏中，肾脏固有细胞（如足细胞、近端小管上皮细胞、肾小球系膜细胞和肾小球内皮细胞）的自噬水平，对肾纤维化的发病进展及肾脏正常生理机能具有重要作用[15]。如 Mao 等[16]通过细胞实验发现，TGF－β1 可抑制足细胞自噬加速疾病的发展。此外，自噬还可调控细胞周期及细胞死亡的过程，从而减轻 EMT 并抑制肾小管间质成纤维细胞的活化[17]。进一步研究发现氧化应激损伤可通过激活自噬，降解氧化应激产物，从而发挥肾脏保护作用[18]。炎症是肾脏疾病发生的根本原因，而自噬可通过抑制炎症小体活化减轻炎症反应，同时减少受损的线粒体、溶酶体数量，从而保护肾脏免受损伤[19]。由此可见，自噬可通过多途

径影响肾纤维化。

3　TGF－β 通路介导的自噬与肾纤维化

TGF－β 是一种在结构及功能上具有多样性的蛋白家族，在哺乳动物中 TGF－β 分为 3 种亚型，其中 TGF－β1 是 TGF－β 家族成员中的主要亚型，可通过典型和非典型 TGF－β 信号通路促进纤维化细胞因子和肾纤维化的发展[20]。TGF－β1 一旦被激活，就会与细胞表面的 TGF－β 受体结合，激活后的 TGF－β1 在 C 末端磷酸化 Smad2 和 Smad3，诱导下游促纤维化分子（如 FN、α 平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白）的转录，使其堆积在肾小球发生硬化，在肾小管间质发生纤维化[21]。研究表明，TGF－β1 可将肾小管上皮细胞（renal tubular epithelial cells，TECs）转化为 ECM，产生成纤维细胞或肌成纤维细胞并诱导 EMT 以及加速 TECs 的凋亡取代正常细胞，从而导致纤维化的发生[22]。ECM 的主要成分以Ⅰ型胶原（collagen type Ⅰ，Col－Ⅰ）和Ⅱ胶原（collagen type Ⅱ，Col－Ⅱ）为主，而 ECM 的过度沉积是肾纤维化形成的重要标志之一，在此过程中，自噬可充当 ECM 重要的分解途径，其中 TGF－β 被认为是调控自噬途径的重要通路，TGF－β1 通过促进胶原过度沉积激活了细胞自噬，而自噬激活可负反馈促进胶原在细胞内降解，从而抑制 TGF－β1；单侧输卵管梗阻（unilateral uretera obstruction，UUO）模型诱导的肾损伤实验中发现，通过激活 TGF－β1 而诱导自噬，使得 TGF－β 的上调减少，缓解纤维化的发生[23]。Li 等[24]研究发现，BMP－7 属于 TGF－β 超家族蛋白质，巨噬细胞通过下调 Smad3 水平抑制 BMP－7 蛋白表达，从而抑制 TGF－β 发挥 EMT 抑制剂作用[25－26]，故自噬与 TGF－β 可通过双向调节影响肾纤维化的进展。TGF－β1 激活肾 TEC 中的自噬相关基因——Atg5、Atg7、LC3 以及 Beclin－1 蛋白，从而导致自噬体的形成和 LC3 转化为脂质形式 LC3－Ⅱ，证实了 TGF－β1 可作为自噬诱导剂的作用[27]。研究发现，在细胞培养过程中自噬活性很高，同时 TGF－β 促进牛乳腺上皮细胞周期的延长，说明 TGF－β 促细胞凋亡可能与上调自噬活性有关[28]。

自噬缺陷会增加肾脏损伤的风险，最终导致肾功能衰竭。Ding 等[29]发现，自噬对细胞起正性保护作用，并且在肾纤维化的发展中发挥重要作用。TGF－β 广泛参与调节细胞功能，其中自噬是重要环节，TGF－β 通过调节 Samd、TAK1 上下游相关蛋白分子因子促进自噬蛋白，如微血管相关蛋白 1 轻链 3Ⅱ（microtubule－associated protein 1 light chain 3 Ⅱ，LC3Ⅱ）、Beclin－1 的表达，从而发挥肾脏保护作用。

Samd 家族蛋白是 TGF－β1 最关键的下游调节分子，是果蝇蛋白 MAD 和草履虫蛋白 SMA 的人类蛋白类似物，Smad 信号通路被广泛认为是 TGF－β 激活的典型通路。选择性敲除 Smad2/3 或 Smad4 会抑制 TGF－β 对自噬的诱导，从而减轻纤维化，这表明 TGF－β 是通过 Smad 途径诱导自噬参与纤维化进展[30]。

TGF－β 激活激酶 1（transforming growth factor－β－activated kinase 1，TAK1）是 TGF－β1 诱导的 Col－Ⅰ 和 FN 表达中的主要上游信号分子，也是唯一与 TGF－β1 信号通路转导直接相关的 MAP3K 家族成员，通过刺激 TGF－β1 和 TβRⅠ、TβRⅡ型受体的异源四聚体复合物形成后，使得 TAK1 从受体中释放，分别激活 MKK3－p38 和 MKK4－JNK 信号级联反应，将 TGF－β1 信号传递下游信号通路，促进自噬发生，使得 Col－Ⅰ降解，表明 TGF－β1 在介导自噬缓解肾纤维化方面发挥作用[31]。见图 1。

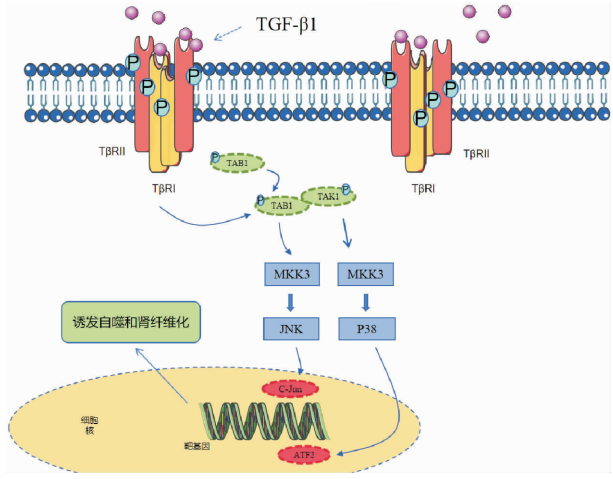


图 1　TGF－β1 通路介导的自噬与肾纤维化

4　基于中医理论探讨自噬与肾纤维化

4.1　中医对自噬的认识　“自噬”这一概念与中医多种理论均有相似性，其中以贯穿中医理论体系的阴阳学说——相互制约和互根互用理论有相似之处[32]。细胞通过一定的自噬活性维持其内环境稳态，但并不是一个静态过程，而是在属阴和属阳之间相互制约、互根互用的结果。其一，相互制约可以理解为细胞内环境是有形的、内守的，属于阴，而自噬活性是在变化的、无形的，属于阳；自噬会将废弃的

蛋白、衰老的细胞清除，这一过程相对是抑制及下调的，属于阴，同时产生游离脂肪酸为机体提供能量的过程，相对是促进及上升的，属于阳。其二，互根互用可理解为细胞内环境为自噬提供活动场所从而发挥保护机制，自噬通过诱导细胞凋亡、溶解变性的细胞器，实现细胞器的更新，使得内环境趋于稳定。当细胞受到损伤及感染时，可激活自噬发挥防御作用。因此自噬维持细胞内环境稳态过程与中医阴阳学说相符合。其三，以癥瘕积聚理论释义，其本质是痰、浊、瘀在体内的积聚，当自噬失调后，受损的细胞器及相关蛋白逐渐堆积，从而阻滞机体血液、津液、气机正常运行，日久气滞血瘀使有形实邪痰浊、瘀血内生，这与癥瘕积聚十分类似[33]。故深入研究中医理论与自噬间的相关性，再配合理、法、方、药等中医治疗体系，有助于中医通过多方面调控自噬，为揭示自噬机制具有深远的研究价值。

4.2　中医对肾纤维化的认识　中医典籍并无“肾纤维化”这一概念，但根据其病因、病机及其临床症状可归纳为水肿、关格、癃闭、溺毒、腰痛等范畴[34]。与现代医学中肾纤维化终末期出现的水肿、少尿、乏力、皮肤黧黑等表现相似。中医认为肾纤维化是一种长期慢性损耗性疾病，循序渐进损耗机体正气，导致湿、浊、毒、瘀等病理产物集聚于肾络，即为癥瘕，癥瘕日久可见阳气虚衰、脏腑亏损进而使肾脏功能下降[35]。因此，治则以扶正祛邪为主，治法以化浊排毒、清热利湿、活血化瘀为主，从而逆转肾纤维化患者的病理进程。

5　中药单体及复方基于 TGF－β 信号通路抗肾纤维化

5.1　中药单体

5.1.1　大黄素　大黄素存在于大黄、决明子、虎杖等天然蒽醌类化合物中，在抗炎、抗氧化、抗肾纤维化等方面发挥生物学效应[36]。研究表明，大黄素干预的 EMT 体外模型中，通过调控 BMP－7 通路降低 FN 和 α－SMA 表达水平，进而抑制 TGF－β 通路，从而上调 Beclin－1 和 LC3B 蛋白的表达，进一步激活自噬减轻了大鼠 EMT[37]。

5.1.2　三七皂苷　三七是活血化瘀类中药，三七皂苷是三七的有效成分，现代药理学研究表明，其具有抗氧化应激、抗炎和改善微循环等作用[38]。自噬在糖尿病肾脏病（diabetic nephropathy，DN）中发挥保护作用，研究发现三七总皂苷可明显减轻 DN 小鼠肾损伤，主要通过促进 LC3－Ⅰ向 LC3－Ⅱ转换，增强自噬水平，进一步下调 TGF－β1 蛋白表达水平，提示三七皂苷可通过上调自噬水平实现抗肾纤维化[39]。

5.1.3　小檗碱　小檗碱（又称黄连素）最早是由黄连根茎中萃取的一种季铵生物碱，广泛存在于多种植物中，具有降血糖、降血脂、抗炎等多种活性[40]。Zhang 等[41]研究发现，小檗碱可改善 DN 大鼠血尿蛋白、尿素氮、血肌酐和肾小球系膜基质扩张，主要通过抑制 TGF－β1 通路活性，进一步增强自噬相关蛋白 LC3－Ⅱ/LC3－Ⅰ、Beclin－1 等水平，达到保护肾小球系膜基质及阻断肾纤维化发展的作用。

5.1.4　黄芪甲苷Ⅳ　黄芪甲苷Ⅳ（又名黄芪甲苷）是荚膜黄芪根的主要活性物质，具有代谢调节、抑制细胞凋亡及抗肾纤维化等多种生物学效应[42]。研究表明，采用 TGF－β1 体外诱导的 HK－2 细胞中加入自噬抑制剂后，随着自噬水平下降，最终使 HK－2 细胞中的 ECM 相关蛋白 Col－Ⅰ和 FN 的表达水平提升，然而经黄芪甲苷干预后，较对照组 TGF－β1 表达活性下降，自噬信号通路被激活，使自噬相关蛋白上调从而减轻纤维蛋白表达，因此推测黄芪甲苷可抑制 TGF－β 增强自噬活性，从而减少 HK－2 细胞中纤维化蛋白的表达[43]。

5.1.5　川芎嗪　川芎嗪是传统中药材川芎的主要成分，药理学研究发现其具有抗凝血、抗炎、抗组织纤维化和抗氧化活性[44]。在 UUO 大鼠模型小管上皮细胞中发现，促纤维化蛋白、α－SMA、TGF－β1 和自噬细胞相关趋化因子 MCP－1 表达增多，均可导致肾纤维化加重，而川芎嗪能够抑制 α－SMA、TGF－β1 蛋白表达，下调自噬趋化因子的释放，提示川芎嗪可通过抑制 TGF－β1，促进 UUO 大鼠肾脏细胞自噬，从而改善小管上皮细胞－肌成纤维细胞转化过程，减轻肾小管间质纤维化[45－46]。

5.2　中药复方

5.2.1　当归芍药散　当归芍药散源自张仲景《金匮要略》，由当归、芍药、茯苓、泽泻、川芎、白术组成，既往研究表明，STZ 诱导的 DN 大鼠经当归芍药散治疗后，通过减弱 TGF－β1 的表达和 Col－Ⅳ分解，发挥抑制肾纤维化的作用[47]。Zhang 等[48]发现，在 UUO 大鼠模型中，经当归芍药散治疗后，细胞自噬活性有所增加，使得 BMP－7 蛋白上调，而 BMP－7 又可抑制 TGF－β 通路活性，从而减轻肾小球损伤，证实其能够通过自噬抑制 TGF－β 通路，减轻肾纤维化。

5.2.2　清热消正益气方　清热消正益气方由牛蒡

子、马尾草、黄芪、水蛭、杜仲皮等组成，在清热消正益气方干预后的 DKD 大鼠足细胞中发现，其可降低 Col－Ⅳ调控 TGF－β1 通路，进一步上调自噬相关蛋白 LC3－Ⅱ/LC3－Ⅰ表达，下调 p62 表达，改善足细胞损伤，从而减轻 DKD 肾损伤[49]。

5.2.3　升清降浊胶囊　升清降浊胶囊由黄芪、党参、山药、山茱萸、熟地黄等中药组成。童楠等[50]在实验中发现，与对照组相比，不同剂量升清降浊胶囊调控后，大鼠 Col－Ⅳ、α－SMA 表达减少，同时 LC3－Ⅱ/LC3－Ⅰ、Beclin－1 表达显著增高，因此推断升清降浊胶囊通过抑制 TGF－β 信号通路的表达，恢复肾小球系膜细胞自噬活性，对肾脏起保护作用。

5.2.4　芪丹地黄汤　芪丹地黄汤由黄芪、地黄、山药、丹参、甘草组成。研究发现，芪丹地黄汤可干预 NRK－52E 细胞中 TGF－β 通路，相比对照组，干预组 LC3－Ⅱ/LC3－Ⅰ水平明显升高，相关促纤维蛋白减少，表明芪丹地黄汤可通过 TGF－β 通路上调自噬水平，减轻模型小鼠肾小管间质纤维化的进展[51]。

6　讨论

综上所述，中药单体及中药复方可通过多靶点调控 TGF－β 信号通路激活肾相关细胞的自噬水平，同时个别中药单体也可通过逆向调节自噬水平从而调控 TGF－β 信号通路，达到减少纤维化相关蛋白表达的效果，减缓肾损伤和肾纤维化的进展。查阅文献发现，DKD 大鼠经黄芩苷治疗后，既抑制了 TGF－β1 的活性，又可激活自噬调节因子 SIRT1，恢复自噬水平，从而明显缓解 DN 肾损害，但是否通过 TGF－β1 直接影响自噬水平，有待进一步验证[52]。因此，还需要进一步探索两者间是否存在尚未发现的机制，为预防纤维化发生提供新思路。

近年来，相关研究探讨了 TGF－β 信号通路在肾纤维化途径中发挥的作用。在使自噬水平恢复的途径中，通过激活肾细胞自噬相关蛋白，增加自噬通量，改善肾脏损害发挥关键作用。同时查阅相关文献发现，TGF－β 通过调控自噬还可以减轻肝损伤、脂肪组织纤维化、炎症性肠病纤维化和系统性硬化症等疾病[53－56]。中医药通过 TGF－β 调控自噬介导的肾纤维化展现出良好的发展前景。但目前，中医药以 TGF－β 介导的自噬为靶点治疗肾纤维化的相关研究，仍存在一定的局限性：(1)肾纤维化的发展并不是静态病理过程，除了 TGF－β 介导的自噬外，会有其他相关细胞因子和信号通路共同作用，促进纤维化进展。(2)关于自噬还有许多未知的相关机制尚待探讨，其中有两个值得关注的问题：①大多数研究并未分析相关中药单体的具体活性成分如何参与自噬调节；②微自噬、伴侣介导的自噬在肾纤维化中不同类型肾细胞中的作用尚未可知。(3)目前，关于中医药干预以体外模型研究为主，缺乏相关循证依据。因此，利用网络药理学、孟德尔随机化研究等分析，探究中药单体及复方具体有效成分的作用靶点；进行对应的高质量、随机对照临床试验，确保中药的有效性。综上，中医药通过 TGF－β 调控自噬介导的肾纤维化的研究虽有不足之处，但仍为中医药延缓肾纤维化的进展提供参考，同时也为诸多疾病的治疗提供了新的思路与方法。

参考文献：

[1]单美玲，石丽君. 肾纤维化进程中的关键信号通路研究进展[J]. 生命科学，2021，33(9)：1177－1187.
[2]罗珊，宋立群，代丽娟，等. 中医药在肾间质纤维化中自噬相关机制研究进展[J]. 中医药学报，2021，49(2)：98－103.
[3]GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global，regional，and national burden of chronic kidney disease，1990－2017：a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet，2020，395(10225)：709－733.
[4]RUBY M，GIFFORD C C，PANDEY R，et al. Autophagy as a therapeutic target for chronic kidney disease and the roles of TGF－β1 in autophagy and kidney fibrosis[J]. Cells，2023，12(3)：412.
[5]陈正涛，高泓，张愿，等. 足细胞自噬与糖尿病肾病的关系及中医药调控研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(7)：227－238.
[6]JUNG H J，AN H J，GWON M G，et al. Anti－fibrotic effect of synthetic noncoding oligodeoxynucleotide for inhibiting mTOR and STAT3 via the regulation of autophagy in an animal model of renal injury[J]. Molecules，2022，27(3)：766.
[7]周嫦艳，周雁，黄国东. 自噬与慢性肾脏病肾纤维化关系的研究进展[J]. 中医学报，2022，37(10)：2102－2108.
[8]TOMAIPITINCA L，PETRUNGARO S，D′ACUNZO P，et al. C－FLIP regulates autophagy by interacting with Beclin－1 and influencing its stability[J]. Cell Death Dis，2021，12(7)：686.
[9]OKU M，SAKAI Y. Three distinct types of microautophagy based on membrane dynamics and molecular machineries[J]. Bioessays，2018，40(6)：e1800008.
[10]LIANG S，WU Y S，LI D Y，et al. Autophagy and renal fibrosis[J]. Aging Dis，2022，13(3)：712－731.

[11]XU W D,ZHU Q,ZHANG B,et al. Protective effect of calretinin on testicular Leydig cells via the inhibition of apoptosis[J]. Aging(Albany NY),2017,9(4):1269 - 1279.
[12]WYNN T A,RAMALINGAM T R. Mechanisms of fibrosis:therapeutic translation for fibrotic disease[J]. Nat Med,2012,18(7):1028 - 1040.
[13]李雄,刘燕霞. 大补元煎加味对早中期糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证患者微炎症状态及肾纤维化相关生长因子的影响[J]. 河南中医,2023,43(9):1369 - 1374.
[14]KAUSHAL G P,CHANDRASHEKAR K,JUNCOS L A,et al. Autophagy function and regulation in kidney disease[J]. Biomolecules,2020,10(1):100.
[15]TANG C Y,LIVINGSTON M J,LIU Z W,et al. Autophagy in kidney homeostasis and disease[J]. Nat Rev Nephrol,2020,16(9):489 - 508.
[16]MAO X,XU Z H,XU X L,et al. TGF - β1 inhibits the autophagy of podocytes by activating mTORC1 in IgA nephropathy[J]. Exp Cell Res,2019,385(1):111670.
[17]SHI Y F,TAO M,MA X Y,et al. Delayed treatment with an autophagy inhibitor 3 - MA alleviates the progression of hyperuricemic nephropathy[J]. Cell Death Dis,2020,11(6):467.
[18]刘芳,刘秀娟. 自噬对肾纤维化影响的研究进展[J]. 南昌大学学报:医学版,2019,59(1):88 - 91.
[19]YANG J C,YUAN L H,LIU F,et al. Molecular mechanisms and physiological functions of autophagy in kidney diseases[J]. Front Pharmacol,2022,13:974829.
[20]秦晗,龚永庆,徐宏志. TGF - β1 通过 NF - κB 上调成骨细胞自噬的作用[J]. 医学研究杂志,2022,51(2):29 - 32,37.
[21]REISS A B,JACOB B,ZUBAIR A,et al. Fibrosis in chronic kidney disease:pathophysiology and therapeutic targets[J]. J Clin Med,2024,13(7):1881.
[22]CHEN L,YANG T,LU D W,et al. Central role of dysregulation of TGF - β/Smad in CKD progression and potential targets of its treatment[J]. Biomed Pharmacother,2018,101:670 - 681.
[23]LIVINGSTON M J,DING H F,HUANG S,et al. Persistent activation of autophagy in kidney tubular cells promotes renal interstitial fibrosis during unilateral ureteral obstruction[J]. Autophagy,2016,12(6):976 - 998.
[24]LI R X,YIU W H,TANG S C W. Role of bone morphogenetic protein - 7 in renal fibrosis[J]. Front Physiol,2015,6:114.
[25]MENG X M,CHUNG A C K,LAN H Y. Role of the TGF - β/BMP - 7/Smad pathways in renal diseases[J]. Clin Sci(Lond),2013,124(4):243 - 254.
[26]DI GREGORIO J,ROBUFFO I,SPALLETTA S,et al. The epithelial - to - mesenchymal transition as a possible therapeutic target in fibrotic disorders[J]. Front Cell Dev Biol,2020,8:607483.
[27]YANG X,WANG H,TU Y J,et al. WNT1 - inducible signaling protein - 1 mediates TGF - β1 - induced renal fibrosis in tubular epithelial cells and unilateral ureteral obstruction mouse models via autophagy[J]. J Cell Physiol,2020,235(3):2009 - 2022.
[28]CHOI S I,KIM B Y,DADAKHUJAEV S,et al. Impaired autophagy and delayed autophagic clearance of transforming growth factor β - induced protein(TGFBI) in granular corneal dystrophy type 2[J]. Autophagy,2012,8(12):1782 - 1797.
[29]DING Y,KIM S L,LEE S Y,et al. Autophagy regulates TGF - β expression and suppresses kidney fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction[J]. J Am Soc Nephrol,2014,25(12):2835 - 2846.
[30]DING Y,CHOI M E. Regulation of autophagy by TGF - β:emerging role in kidney fibrosis[J]. Semin Nephrol,2014,34(1):62 - 71.
[31]CHOI M E,DING Y,KIM S I. TGF - β signaling via TAK1 pathway:role in kidney fibrosis[J]. Semin Nephrol,2012,32(3):244 - 252.
[32]郑伟,薛玲,郑敏,等. 基于精气阴阳学说释意细胞自噬与卵巢储备功能减退发生的相关性[J]. 现代中西医结合杂志,2023,32(11):1533 - 1537.
[33]李建省,王英明,闫燕顺,等. 自噬在肾间质纤维化中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(19):274 - 282.
[34]刘朝业,张威英,胡军福,等. 从中医阴阳本体结构理论探讨肾纤维化的机制与治疗[J]. 中华中医药学刊,2018,36(3):638 - 640.
[35]童楠,童安荣. 中医药调控自噬减轻肾纤维化[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(4):361 - 363.
[36]窦芳,丁一,郭奇彦,等. 大黄素对 TGF - β1 诱导的肾小管上皮细胞间质转分化的影响[J]. 现代生物医学进展,2018,18(21):4007 - 4011.
[37]LIU W,GU R Z,LOU Y J,et al. Emodin - induced autophagic cell death hinders epithelial - mesenchymal transition via regulation of BMP - 7/TGF - β1 in renal fibrosis[J]. J Pharmacol Sci,2021,146(4):216 - 225.
[38]陈红艳,陈安,卢芳国,等. 三七总皂苷的药理研究进展[J]. 湖南中医杂志,2019,35(1):154 - 157.
[39]徐莉莉,戴世杰,项晓骏. 三七总皂苷对糖尿病肾病小鼠 TGF - β1 及自噬相关蛋白 Bax、Bcl - 2、LC3 Ⅰ/LC3 Ⅱ 表达的影响[J]. 中国中医药科技,2022,29(4):560 - 565.
[40]李博洋,闵清,王刚,等. 小檗碱治疗糖尿病及其并发症

的研究进展[J]. 湖北科技学院学报:医学版,2021,35(5):448 - 452.

[41]ZHANG M S,ZHANG Y N,XIAO D,et al. Highly bioavailable berberine formulation ameliorates diabetic nephropathy through the inhibition of glomerular mesangial matrix expansion and the activation of autophagy[J]. Eur J Pharmacol,2020,873:172955.

[42]李冀,王田,付强,等. 黄芪甲苷对肾脏的保护作用研究进展[J]. 吉林中医药,2022,42(10):1214 - 1218.

[43]LI D,LIU Y Z,ZHAN Q C,et al. Astragaloside IV blunts epithelial - mesenchymal transition and G2/M arrest to alleviate renal fibrosis via regulating ALDH2 - mediated autophagy[J]. Cells,2023,12(13):1777.

[44]徐梅,孙升云. 川芎嗪对肾间质纤维化中 TGF - β1/miR - 29 表达的影响[J]. 临床与病理杂志,2017,37(5):881 - 888.

[45]YUAN X P,LIU L S,FU Q,et al. Effects of ligustrazine on ureteral obstruction - induced renal tubulointerstitial fibrosis[J]. Phytother Res,2012,26(5):697 - 703.

[46]KITAGAWA K,WADA T,FURUICHI K,et al. Blockade of CCR2 ameliorates progressive fibrosis in kidney[J]. Am J Pathol,2004,165(1):237 - 246.

[47]LIU I M,TZENG T F,LIOU S S,et al. Beneficial effect of traditional Chinese medicinal formula Danggui - Shaoyao - San on advanced glycation end - product - mediated renal injury in streptozotocin - diabetic rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2012,2012:140103.

[48]ZHANG M Y,CHEN H H,TIAN J,et al. Danggui Shaoyao San ameliorates renal fibrosis via regulation of hypoxia and autophagy[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2019,2019:2985270.

[49]WU Q R,YAN R Z,YANG H W,et al. Qing - Re - Xiao - Zheng - Yi - Qi formula relieves kidney damage and activates mitophagy in diabetic kidney disease[J]. Front Pharmacol,2022,13:992597.

[50]童楠,童安荣. 升清降浊胶囊含药血清调控自噬减轻 TGF - β1 干预下大鼠系膜细胞纤维化的作用机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(10):855 - 859,941.

[51]LIANG Q E,BAI Z Y,XIE T,et al. Deciphering the pharmacological mechanisms of qidan Dihuang decoction in ameliorating renal fibrosis in diabetic nephropathy through experimental validation in vitro and in vivo[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2022,2022:4137578.

[52]ZHENG X P,NIE Q,FENG J,et al. Kidney - targeted baicalin - lysozyme conjugate ameliorates renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy induced by streptozotocin[J]. BMC Nephrol,2020,21(1):174.

[53]GUO H X,RUAN C Y,ZHAN X H,et al. Crocetin protected human hepatocyte LO2 cell from TGF - β - induced oxygen stress and apoptosis but promoted proliferation and autophagy via AMPK/m - TOR pathway[J]. Front Public Health,2022,10:909125.

[54]SPENCER M,YAO - BORENGASSER A,UNAL R,et al. Adipose tissue macrophages in insulin - resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2010,299(6):E1016 - E1027.

[55]O'KANE D,JACKSON M V,KISSENPFENNIG A,et al. SMAD inhibition attenuates epithelial to mesenchymal transition by primary keratinocytes in vitro[J]. Exp Dermatol,2014,23(7):497 - 503.

[56]HOLVOET T,DEVRIESE S,CASTERMANS K,et al. Treatment of intestinal fibrosis in experimental inflammatory bowel disease by the pleiotropic actions of a local rho kinase inhibitor[J]. Gastroenterology,2017,153(4):1054 - 1067.

收稿日期:2024 - 12 - 20

作者简介:马良(1997 -),男,陕西延安人,硕士研究生,主要从事肾脏疾病的基础与临床研究。

通信作者:于小勇,主任医师,硕士研究生导师,主要从事肾脏疾病的基础与临床研究。E - mail:gub70725@126.com

编辑:纪彬