从肾主气化探析糖尿病肾脏病自噬*

施月[1]，石秀杰[1]，段行宇[1]，柳菁[2]，张昱[1]

1. 中国中医科学院西苑医院肾病科，北京 100091；2. 北京中医药大学研究生院，北京 100029

摘要：自噬通过溶酶体降解途径将受损的细胞器及蛋白质进行清除和再利用，是细胞进行自我代谢及更新的一种程序性死亡方式，可参与糖尿病肾脏病（diabetic kidney disease，DKD）多种发病机制。肾主气化是对肾脏生理功能的高度概括。从肾主气化理论切入，本文提出自噬是肾主气化功能的重要体现，自噬通过“自食”降解受损的细胞器及蛋白质，进行能量更新，维持细胞正常的新陈代谢及稳态平衡，与中医肾主气化协调机体气血津液的相互资生、输布及转化过程不谋而合。DKD 自噬不足与肾失气化病机相契合，自噬不足导致的异常蛋白质、细胞器的堆积与氧化应激、炎症及纤维化等病理变化是肾失气化、痰湿瘀毒内结在微观层面的体现。

关键词：糖尿病肾脏病；自噬；肾主气化

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.06.185

中图分类号：R259.872　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)06－1151－05

Autophagy Mechanism of Diabetic Kidney Disease Based on Kidney Governing Qi Transformation

SHI Yue[1]，SHI Xiujie[1]，DUAN Hangyu[1]，LIU Jing[2]，ZHANG Yu[1]

1. Nephrology，Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences，Beijing China 100091；2. Graduate School，Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100029

Abstract：Autophagy removes and reutilizes damaged organelles and proteins through the lysosomal degradation pathway，representing a form of programmed cell death for self－metabolism and renewal，which can be involved in various pathogenic mechanisms of diabetic kidney disease（DKD）. The concept that the Kidne governing Qi transformation is a high－level summary of renal physiological functions. Based on the theory of Kidney governing Qi transformation，this paper proposes that autophagy is an important manifestation of the Kidney governing Qi transformation function. Autophagy degrades damaged organelles and proteins through "self－eating"，renewing energy and maintaining normal cell metabolism and homeostasis，which aligns with the traditional Chinese medicine view of the Kidney coordinating the mutual cultivation，distribution，and transformation processes of Qi，blood，and body Fluids. Insufficient autophagy in DKD aligns with the mechanism of Kidney Qi deficiency；the accumulation of abnormal proteins and organelles caused by insufficient autophagy，along with oxidative stress，inflammation，and fibrosis，reflects the micro－level representation of failure of Kidney governing Qi transformation as well as the internal accumulation of Phlegm，Dampness and toxin.

Key words：diabetic nephropathy；autophagy；Kidney governing Qi transformation

糖尿病肾脏病（diabetic kidney disease，DKD）是糖尿病严重的微血管并发症之一，也是导致慢性肾脏病及终末期肾病的重要原因[1]。国际糖尿病联合会预测，至 2040 年，全球范围内的糖尿病患者人数将达到 6.42 亿[2]。DKD 的发病机制复杂多样，与遗传因素、代谢紊乱、炎症反应、肾脏免疫、氧化应激等密切相关。研究发现，自噬亦参与了 DKD 的发

* **基金项目**：北京市自然科学基金面上项目（7232315）；中国中医科学院科技创新工程项目（CI2021A01206）

生发展[3]。当前，DKD 的治疗以多因素治疗为主，包括饮食与运动等生活管理、血糖调节、血压及血脂控制[4]，可在一定程度上缓解 DKD 临床症状，但无法从根本上延缓或阻断 DKD 疾病进展。中医因其独特的整体观及丰富的理论学说，加之中药多靶点和多环节的作用方式，在治疗 DKD 方面具有显著优势。肾主气化是中医认识肾脏生理特性的高度概括，而肾失气化则是导致包括 DKD 在内的肾脏疾病的主要病理与病机体现。因此，本文基于肾主气化理论分析 DKD 自噬发病机制，以期拓宽中医对 DKD 的认识，为中医药防治 DKD 的进展提供新的思路与借鉴。

1　肾主气化的概念与意义

所谓“气”，中国哲学认为，天地万物由一气所派生，一气相连。《说文解字》言：“气，云气也。”其初始概念为气态物质。而“气”本义之延伸，是无形之气，是宇宙万物的物质本原，如《道德经》中“道生一，一生二，二生三，三生万物。万物负阴而抱阳，冲气以为和”，可见天地之气相合，万物方能化生[5]。中医启发于朴素的中国哲学，认为“气”是人体之气，是人体客观存在的精微物质。气化是气的升降出入、运动变化。从广义上讲，气化是阴阳之气化生万物，产生生命活动变化的概称。在中医学中，气化占据重要地位。《素问·六微旨大论》载：“出入废则神机化灭，升降息则气立孤危。”气化是维持机体生命现象的基本保障。肾为先天之本，肾主封藏，肾气内寓肾阳、肾阴，温煦推动、滋润濡养脏腑，调控脏腑功能，维持气血津液精代谢过程。肾主气化是对肾脏生理功能的高度概括，在中医气化中居主导地位[6]。

中医传统理论虽未明确提出肾主气化这一概念，但早在《黄帝内经》中就有相关记载。《素问·灵兰秘典论》言：“膀胱者，州都之官，津液藏焉，气化则能出矣。”阐述了气化的内涵，即人体物质形态的相互转化。此外，《素问·上古天真论》亦指出：“女子七岁，肾气实，齿更发长”“丈夫八岁，肾气实，发长齿更；二八，肾气盛，天癸至，精气溢泻，阴阳和……七八，肝气衰，筋不能动；八八，天癸竭，精少，肾脏衰……形体皆极。”由此可见，人体的生长壮老已与肾的气化息息相关。肾主气化体现在肾气之升降方面。肾气之升是肾之蒸腾，一方面，肾之精气上升至脑而化髓，灌髓海，濡脑窍；另一方面，肾主津液，将清者蒸腾上输于肺，浊者下注膀胱。肾气之降体现在肾之封藏，一为蛰藏肾精；二为潜藏元阳，作为生命活动的原动力；三为肾主纳气，维持呼吸的深度，使生气有“根”[7]。综上所述，肾之本体在于潜藏，肾之功用则在于蒸腾，肾气升降有序，即肾主气化的意义所在。

2　肾失气化与 DKD 的发生

DKD 归属于中医“肾消”“消渴”“尿浊”“水肿”等范畴，主要病机是本虚标实，本虚以肾虚为主，标实以痰、湿、瘀、毒为主。仝小林等[8]提出，虚为 DKD 的发病基础，瘀是其关键因素。张婕等[9]认为，DKD 之中医病机以脾肾亏虚为本，湿瘀阻络为标。周莹等[10]通过梳理古籍及现代医家对 DKD 的认识，总结出脾肾亏虚、痰瘀阻滞、毒损肾络是 DKD 的核心病机。DKD 病本在肾，《灵枢·本脏》言：“肾脆则善病消瘅易伤。”《外台秘要方》亦提出：“病源此由劳伤于肾，肾气虚冷故也……胞冷肾损，故小便白而如脂，或如麸片也。”可见，肾气亏虚是 DKD 慢性病程的重要原因，亦是导致 DKD 疾病进展的关键因素。肾主气化，维持其生理功能。先天禀赋不足或消渴日久伤肾，肾脏虚弱，肾失气化，气血津液代谢不利，痰湿瘀毒等病理产物阻滞，导致 DKD 发生发展。肾之气化失司，清气不得以升，导致临床 DKD 患者出现口干欲饮、消谷善饥、小便频数等症状；而肾之气化不利，浊气不得以降，则可出现小便泡沫，尿素氮及血肌酐等代谢产物升高的现象。此外，肾失气化，封藏无权，导致精微物质失于固摄而随小便下漏，出现大量蛋白尿。精微物质的流失，则进一步导致肾脏衰惫，肾失气化，形成恶性循环，致使 DKD 迁延难愈，不断进展。

3　自噬在 DKD 发病机制中的作用

自噬是一个高度保守的真核细胞降解和循环过程，将受损的蛋白质及细胞器运送至溶酶体并在溶酶体中进行降解、清除和再循环，对维持细胞内稳态至关重要[11]。自噬主要分为巨自噬、微自噬和选择性自噬。巨自噬过程涉及起始、成核、延伸、融合和降解，这些过程中任何环节受损都会导致自噬功能障碍[12]。自噬是调控细胞命运的双刃剑，发挥着双重效应。一方面，在饥饿或应激条件下，自噬为细胞

提供能量，以维持内环境稳定。此外，自噬过程能迅速清除异常积聚的蛋白质和功能失调的细胞器，以维持细胞的正常生理功能。另一方面，自噬过度亦能导致细胞及组织的损伤[13]。研究证实，自噬在维持肾脏固有细胞的结构稳定及功能方面发挥了重要作用[14]。目前，已经在 DKD 体内外疾病模型中发现足细胞、系膜细胞等肾脏固有细胞的自噬水平受抑制，导致受损的细胞器以及蛋白质无法及时清除，堆积于细胞质内，损伤肾脏固有细胞，进而破坏肾小球滤过屏障的完整性，促使 DKD 发生发展[15]。

自噬参与 DKD 各种发病机制如下：(1) 自噬不足诱发足细胞氧化应激及炎症反应。过量的活性氧及持续的炎症状态会导致足细胞受损，肾小球滤过屏障破坏，从而产生大量蛋白尿。自噬可通过抑制氧化应激与炎症反应保护肾脏。研究发现，山茱萸提取物能恢复受损的自噬通量，以缓解氧化应激造成的足细胞损伤[16]。DKD 小鼠存在自噬缺陷，而大黄素能提高 p62、LC3、Atg7 等自噬相关蛋白的表达，增强足细胞自噬活性，并降低活性氧，改善肾脏氧化应激损伤[17]。Zhan 等[18] 发现高糖诱导了足细胞自噬障碍，雷公藤红素干预后，足细胞自噬增强，IL－1β、IL－6 及 TNF－α 水平下降，说明足细胞的自噬可抑制炎症，改善足细胞损伤。以上均提示自噬不足，可导致足细胞氧化应激与炎症，触发或加重 DKD。(2) 自噬不足导致胰岛素抵抗。研究发现，高糖能抑制足细胞摄取糖的能力，降低胰岛素受体磷酸化，在自噬抑制剂 3－MA 干预后，胰岛素抵抗与足细胞损伤加重，而自噬诱导剂西罗莫司则可缓解上述现象，表明自噬不足能导致胰岛素抵抗[19]。此外，激活自噬能上调胰岛素信号通路/磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3－kinase/protein kinase B，PI3K/AKT) 表达，减少足细胞胰岛素抵抗，延缓 DKD 疾病进展[20]。(3) 自噬不足促进足细胞凋亡。Wang 等[21] 研究发现，高糖诱导了足细胞凋亡，并伴随着自噬相关蛋白 Beclin－1 和 LC3Ⅱ/LC3Ⅰ的下降，番茄红素可以促进自噬活性，防止高糖诱导的足细胞凋亡，且 3－MA 能减轻其对足细胞凋亡的影响，从而表明自噬不足能促使凋亡的发生。Li 等[22] 研究支持上述结果，发现 DKD 大鼠及高糖诱导的 HK－2 细胞均存在过度的细胞凋亡及减少的自噬。此外，丁大法[23] 研究证实，白藜芦醇通过提高 db/db 小鼠肾脏足细胞自噬水平，降低高糖诱导足细胞凋亡。可见，自噬不足参与足细胞凋亡过程，激活自噬能抑制足细胞凋亡，改善 DKD 的病程。(4) 自噬不足有利于肾脏纤维化。研究发现，姜黄素可以抑制 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin，mTOR) 途径诱导自噬，减轻 DKD 大鼠肾组织 E－钙黏蛋白表达，增加负责维持细胞骨架的波形蛋白和碱性螺旋－环－螺旋转录因子水平，抑制上皮－间充质转化过程，改善肾脏纤维化[24]。雷公藤内酯亦能有效恢复 DKD 大鼠及 HK－2 细胞的自噬以缓解纤维化。此外，Jin 等[25] 发现，西罗莫司可抑制 AKT/mTOR 通路，激活自噬，进而下调转化生长因子－β/Smad 信号通路，抑制上皮－间充质转化。以上均提示，自噬不足有利于肾脏纤维化，自噬激活可延缓 DKD 肾脏纤维化进程。

4　从肾主气化探析 DKD 自噬机制

4.1　自噬是肾主气化功能的重要体现　自噬是一种保护机制，通过“自食”降解受损的细胞器及蛋白质，进行能量更新，维持细胞正常的新陈代谢及稳态，与中医肾主气化协调机体气血津液的相互资生、输布及转化过程不谋而合。此外，自噬能通过选择性降解过程改变细胞成分，主导细胞分化及发育方向，对机体的生长发育至关重要。正如《黄帝内经》所述，肾主气化对人体的生长壮老已发挥重要作用。研究发现，自噬活性与衰老关系密切，自噬活性随年龄增长而降低[26]。人体肾主气化功能亦随年龄而下降，与自噬变化相契合。因此，现代学者将自噬视为肾主气化的微观体现。

4.2　DKD 自噬不足与肾失气化病机相契合　DKD 系本虚标实之证，本虚以肾虚为主，标实有痰、湿、瘀、毒之别，其病机与肾失气化密切相关。肾失气化多在肾气化不足基础上进一步发展，气血津液代谢不利，痰湿瘀毒等各种病理产物滋生、潴留，进而导致 DKD 发生发展。自噬不足参与 DKD 的发病，且与 DKD 足细胞氧化应激、炎症反应、足细胞凋亡、胰岛素抵抗及肾脏纤维化等多种发病机制相互串扰。自噬不足是 DKD 肾失气化的微观病理表现。一方面，DKD 肾脏固有细胞自噬水平下降，导致损伤的蛋白质及细胞器难以清除，能量供应不足，致使肾小球滤过屏障破坏。这与肾气化不及、抵御及祛邪能力下降、气血津液等精微物质输布代谢失司、机体精

微濡养不足相契合。另一方面，肾失气化，肾阳蒸腾不利，气化无权，水谷精微不从正化，痰湿内生；痰阻气机，气滞而血瘀；痰瘀内结，日久酿生毒邪。DKD 自噬不足，无力降解坏死的细胞器及异常的蛋白质，导致有害物质的过度堆积。此外，自噬不足亦加重 DKD 氧化应激、炎症反应及肾脏纤维化等病理改变。这种有害物质的沉积与异常的病理改变均可归为中医痰湿瘀毒等邪气范畴。因此，DKD 自噬不足导致的异常蛋白质、细胞器的堆积与氧化应激、炎症及纤维化等病理变化是肾失气化、痰湿瘀毒内结在微观层面的体现。

4.3　助肾气化中药复方可诱导自噬延缓 DKD 进展　助肾气化的中药复方能够通过诱导自噬，改善及延缓 DKD 的进展。济生肾气汤具有补肾温阳，助肾气化作用，加味济生肾气汤可提高 DKD 大鼠肾组织中 LC3 Ⅱ／Ⅰ比值，降低 p62 水平，提高自噬水平，从而改善肾小球滤过功能，延缓 DKD 进展[27]。李慧等[28]采用益肾胶囊含药血清干预高糖诱导的足细胞，结果发现益肾胶囊可以通过调节沉默信息调节因子 6，诱导自噬，改善足细胞损伤。金匮肾气丸出自《金匮要略》，具有补肾益阳、化气利水之功。研究发现，金匮肾气汤可下调高迁移率族蛋白 B 表达，增强自噬水平，抑制炎症因子释放，改善 DKD 大鼠肾功能及病理形态[29]。补肾降糖方改善链脲佐菌素及高糖高脂饲养诱导的 DKD 大鼠肾功能及肾组织损伤的作用机制可能与促进肾小管上皮细胞自噬相关[30]。综上，助肾气化可以提高自噬水平，延缓 DKD 疾病进程，验证了肾失气化与 DKD 自噬不足机制的相关性。

5　结语

自噬是细胞进行自我代谢及更新的一种程序性死亡方式，与 DKD 的发生发展密切相关。中医通过取象比类法认识自噬，有利于阐明自噬在 DKD 中的作用机制。本文基于肾主气化理论，将 DKD 中医肾失气化与自噬不足机制相结合，为深入认识 DKD 发病机制提供新思路，为深度挖掘中医药理论、发挥中医药优势作用及指导中医靶向自噬治疗 DKD 奠定理论依据。

参考文献：

[1]ZHANG L X，LONG J Y，JIANG W S，et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med，2016，375(9)：905－906.

[2]SAEEDI P，PETERSOHN I，SALPEA P，et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045：Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas，9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract，2019，157：107843.

[3]韩妙茹，杨康，杨洪涛. 糖尿病肾脏病中足细胞自噬调控机制的研究进展[J]. 医学综述，2020，26(21)：4308－4312.

[4]NAVANEETHAN S D，ZOUNGAS S，LUIZA C M，et al. Diabetes management in chronic kidney disease：synopsis of the KDIGO 2022 clinical practice guideline update[J]. Ann Intern Med，2023，176(3)：381－387.

[5]陈曦. 中医“气化”概念诠释[J]. 世界中医药，2014，9(11)：1413－1418，1422.

[6]皮持衡，王茂泓，贺支支. 肾主气化的概念及其临证应用[J]. 中医药学刊，2002，20(5)：562－563.

[7]王耀光，樊威伟. 肾主气化及其临床应用[J]. 中医药通报，2008，28(3)：35－38.

[8]仝小林，周强，赵林华，等. 糖尿病肾病的中医辨治经验[J]. 中华中医药杂志，2014，29(1)：144－146.

[9]张婕，冉颖卓. 冉颖卓运用补肾益气法治疗糖尿病肾病经验举隅[J]. 山西中医，2023，39(10)：10－11，15.

[10]周莹，刘军彤，杨宇峰，等. 从“虚、痰、瘀、毒”理论探析糖尿病肾病病机及治疗[J]. 辽宁中医药大学学报，2022，24(12)：78－81.

[11]KLIONSKY D J，PETRONI G，AMARAVADI R K，et al. Autophagy in major human diseases[J]. EMBO J，2021，40(19)：e108863.

[12]LEVINE B，KROEMER G. Biological functions of autophagy genes：a disease perspective[J]. Cell，2019，176(1/2)：11－42.

[13]ROSA M D，DISTEFANO G，GAGLIANO C，et al. Autophagy in diabetic retinopathy[J]. Curr Neuropharmacol，2016，14(8)：810－825.

[14]MAHMOODNIA L，AGHADAVOD E，BEIGREZAEI S，et al. An update on diabetic kidney disease，oxidative stress and antioxidant agents[J]. J Renal Inj Prev，2017，6(2)：153－157.

[15]LIU W J，HUANG W F，YE L，et al. The activity and role of autophagy in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2018，22(10)：3182－3189.

[16]GAO X，LIU Y，WANG L，et al. Morroniside inhibits H_2O_2－induced podocyte apoptosis by down－regulating NOX4 ex-

pression controlled by autophagy in vitro[J]. Front Pharmacol,2020,11:533809.

[17]齐宝宁,熊永爱,潘艳芳,等. 大黄素调控 miR－21 介导细胞自噬减轻糖尿病肾病小鼠肾脏氧化性损伤机制研究[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(12):2012－2019.

[18]ZHAN X J,YAN C X,CHEN Y B,et al. Celastrol antagonizes high glucose－evoked podocyte injury,inflammation and insulin resistance by restoring the HO－1－mediated autophagy pathway[J]. Mol Immunol,2018,104:61－68.

[19]李朝苹. 自噬通过减轻胰岛素抵抗对高糖诱导的足细胞损伤的保护作用[D]. 济南:山东大学,2016.

[20]周海. 基于自噬与炎症反应研究降糖三黄片对 2 型糖尿病肾病的改善机制[D]. 广州:广州中医药大学,2020.

[21]WANG Q F,LI R,XIAO Z,et al. Lycopene attenuates high glucose－mediated apoptosis in MPC5 podocytes by promoting autophagy via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Exp Ther Med,2020,20(3):2870－2878.

[22]LI H,WANG B J,WU C B,et al. Colquhounia root tablet promotes autophagy and inhibits apoptosis in diabetic nephropathy by suppressing CD36 expression in vivo and in vitro[J]. J Diabetes Res,2023,2023:4617653.

[23]丁大法. Db/db 小鼠肾脏足细胞自噬与凋亡变化及白藜芦醇干预影响及机制研究[D]. 南京:南京医科大学,2017.

[24]TU Q D,LI Y W,JIN J,et al. Curcumin alleviates diabetic nephropathy via inhibiting podocyte mesenchymal transdifferentiation and inducing autophagy in rats and MPC5 cells[J]. Pharm Biol,2019,57(1):778－786.

[25]JIN J,GONG J G,ZHAO L,et al. Inhibition of high mobility group box 1(HMGB1) attenuates podocyte apoptosis and epithelial－mesenchymal transition by regulating autophagy flux[J]. J Diabetes,2019,11(10):826－836.

[26]花芳,余娇娇,李珂,等. 自噬影响衰老及老年病的研究进展[J]. 药学学报,2014,49(6):764－773.

[27]江波,孙勤国,张贤梅,等. 加味济生肾气汤对 STZ 诱导的糖尿病肾病大鼠足细胞及其自噬的影响[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2021,23(7):2380－2386.

[28]李慧,张紫媛,刘文媛,等. 益肾胶囊含药血清对高糖条件下足细胞 SIRT6 及自噬相关蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(10):891－893,943.

[29]陶娅,王金帆,王晋竹. 金匮肾气汤对糖尿病肾病大鼠 HMGB1 和自噬信号 Beclin1 表达的影响[J]. 四川中医,2021,39(7):39－43.

[30]尹建平,庞欣欣. 补肾降糖方对糖尿病肾病小鼠肾脏功能及肾小管上皮细胞自噬的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(1):92－97.

收稿日期:2024－12－23

作者简介:施月(1998－),女,重庆人,博士研究生,研究方向:中西医结合防治肾脏疾病。

通信作者:张昱(1965－),男,河南郑州人,医学博士,主任医师,教授,研究方向:中西医结合防治肾脏疾病。E－mail:zhangyu8225@126.com

编辑:秦小川