· 研究进展 ·

中药调控线粒体自噬治疗痛风性肾病的研究进展

庞宁馨[1]，江培妍[1]，杨烁[1]，王晗[1]，佟颖[2*]

（1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040；2. 黑龙江中医药大学附属第一医院，黑龙江 哈尔滨 150040）

摘要　线粒体自噬是一种能够有选择性地分离和降解受损或不完整线粒体的过程，它具有维持线粒体网络功能完整和细胞稳态的作用。普遍认为痛风性肾病的病机与肾组织炎性损害、高尿酸引起的氧化应激和细胞稳态失衡有关。近年来研究发现，PINK1/Parkin 信号通路和 NIX、BNIP3、FUNDC1 受体与以上因素相互作用可激活线粒体自噬机制。中医药可通过调控线粒体自噬影响痛风性肾病发生发展，进而缓解肾脏损伤，改善肾功能，对改善痛风性肾病炎性损伤具有重要意义。本文对中医药调控线粒体自噬治疗痛风性肾病有关文献进行总结，以期为该病的临床治疗、基础研究、新药开发扩展思路。

关键词　痛风性肾病；线粒体自噬；程序性细胞死亡；炎症小体；氧化应激

中图分类号：R256.5　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1002－2392(2025)07－0104－07

DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250152

痛风性肾病（Gout nephropathy，GN）又名高尿酸血症肾病（Hyperuricemic nephropathy，HN），由于嘌呤代谢障碍，升高体内尿酸水平形成结晶，长期积累的尿酸结晶不仅沉积于关节形成痛风石，也沉积于肾小管和间质，导致炎症反应，从而引发慢性肾脏病变[1]。中医认为 GN 多由痛风发展而来，或因久病不愈，导致肾功能失调，“污浊”积聚于肾络，或因痛风及高尿酸血症失治、误治，累及肾脏，发展成 GN。GN 的主要表现为结晶性肾结石、慢性间质性肾炎和肾纤维化[2]。一项荟萃分析估计，24% 的痛风患者在 3 期之后会出现慢性肾病[3]。GN 是由慢性高尿酸血症导致的肾脏损害，病理机制可能为高尿酸血症介导的氧化应激、肾素－血管紧张素系统的激活、NO 生成抑制和释放、血管内皮细胞功能损伤、引起细胞功能障碍和细胞凋亡[4-5]。近年研究表明，在探究 GN 肾组织炎性反应及功能损伤的原因时，线粒体完整性和功能出现异常，线粒体作为细胞能量和代谢调控中心，其完整性受损会通过氧化应激、炎症和自噬失衡等多途径驱动肾脏损伤[6]，继而经各途径引起线粒体降解，触发自噬，清除受损线粒体，维持肾细胞能量稳态，减轻细胞损伤。中医药在防治 GN 早期损害和延缓其进展方面具有一定效果，本文通过综述中药调控线粒体自噬干预 GN 的相关研究，以期为该病的临床治疗及基础研究提供参考。

1　线粒体自噬

线粒体是承担细胞能量转换和调控的重要细胞器，亦是细胞内活性氧（ROS）的主要来源和氧化磷酸化的重要调控靶点[7]，在能量转换、控制细胞凋亡、细胞的增殖与代谢调控过程中发挥重要作用。当线粒体受到损伤，如缺氧、氧化应激和炎症等病理过程的刺激时，为维持线粒体功能稳态，可通过一种特定形式来选择性清除有缺陷、功能失调的线粒体，以促使线粒体更新，此过程称为线粒体自噬，其在疾病进程中帮助调控细胞内环境稳态。

既往研究表明，损伤的线粒体及自噬基因（ATG）上游蛋白在自噬小体形成位点处聚集、自噬小体形成是线粒体自噬的两个阶段[8]。其发生过程主要有泛素依赖性途径和非泛素依赖性途径，线粒体自噬相关受体与 PINK1/Parkin 通路是这两种途径引起线粒体自噬的主要方式，如图 1（https://biogdp.com）。

1.1　受体介导的线粒体自噬

在受体介导的线粒体自噬过程中，线粒体自噬受体通过将隔离膜束缚到线粒体来促进线粒体自噬，目前有多种线粒体外膜蛋白已被验证为线粒体自噬受

收稿日期：2024－08－27　　**修回日期**：2025－01－07

基金项目：黑龙江省自然科学基金项目（LH2019H1115）

作者简介：庞宁馨（1996－），女，硕士研究生，研究方向：中西医结合治疗风湿免疫疾病。

*通信作者：佟颖（1973－），女，博士，主任医师，研究方向：中西医结合治疗风湿免疫疾病。

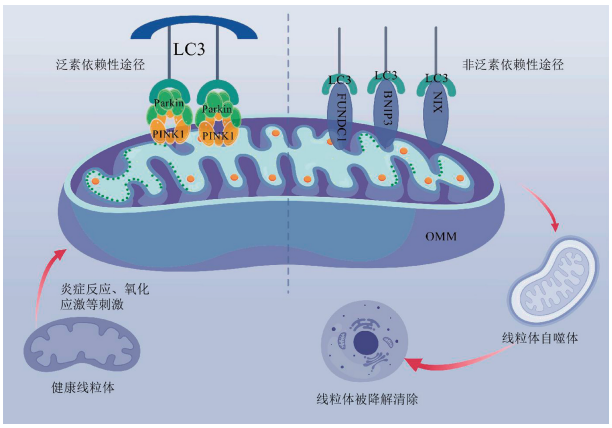


图 1 线粒体自噬过程

体。存在于线粒体外膜(OMM)上的线粒体自噬受体——Nip 样蛋白 X(Nip - like protein X, NIX)、Bcl - 2相互作用蛋白 3(BNIP3)、FUN14 结构域蛋白 1(FUNDC1)可启动自噬,此为非泛素依赖性途径。NIX 被发现在氧化磷酸化抑制剂诱导线粒体损伤模型中是一种线粒体选择性自噬受体。NIX 氨基端上的自噬微管相关蛋白轻链 3(LC3)相互作用区(LIR)模块可通过与 LC3 结合促使线粒体自噬。研究发现,切除 NIX - LC3 反应结构域可显著抑制线粒体自噬,表明 NIX 通过其独特的自噬受体结构介导线粒体自噬的进行[9]。BNIP3 和 FUNDC1 也可与 LC3 蛋白结合,从而将吞噬载体与靶向线粒体连接起来,直接诱导线粒体自噬。另外,实验发现敲除线粒体磷酸酶 PPTC7 小鼠表现出线粒体自噬受体 BNIP3 和 NIX 表达增加,证实 BNIP3、FUNDC1 和 NIX 受体通过影响代谢与线粒体磷酸酶两种途径调节线粒体自噬过程的发生和稳定线粒体功能[10]。局部微环境缺氧与体内尿酸水平及全身炎症反应相关[11]。研究表明,HIF1α - BNIP3 介导的线粒体自噬通过降低线粒体 ROS,抑制 NLRP3 炎症小体的激活,对缺氧诱导的肾上皮细胞损伤和肾纤维化起到了保护作用;另外,缺氧状态下蛋白激酶 Src 的活性降低,导致 FUNDC1 磷酸化水平降低,从而促进线粒体自噬[12]。

1.2 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬

目前 PINK1/Parkin 通路是最经典的泛素依赖性线粒体自噬途径。在功能正常的线粒体中,PINK1 的表达水平较低,并持续被转运至线粒体内膜被蛋白酶降解。然而,当线粒体膜电位受损时,PINK1 向线粒体内膜的转运被阻断,导致其在线粒体外膜上持续积累。此时,大量聚集的 PINK1 会招募 Parkin 蛋白,使其易位到线粒体上。线粒体损伤后,Parkin 被 PINK1 磷酸化激活后泛素化线粒体外膜蛋白,招募下游受体蛋白,从而启动泛素依赖的线粒体自噬。已有实验证明,激活 PINK1/Parkin 通路启动线粒体自噬可减少线粒体 ROS 的产生和 DNA 氧化损伤,并随后抑制 NLRP3 炎性小体的激活,从而防止肾损伤[13]。

2 线粒体自噬与 GN 的关系

目前认为 GN 的发生机制与尿酸致蛋白尿的产生、内皮细胞的损伤以及炎症细胞因子浸润所致的肾脏组织损伤有关[14]。高尿酸血症诱导的炎症反应等因素导致肾内皮功能受损,是高尿酸浓度性肾损伤的主要预判因素和发病机制[15]。线粒体自噬的启动机制与 GN 关联密切,这些因素可致单纳尿酸盐晶体(MSU)堵塞肾脏集合管,引起肾纤维化和间质性肾炎,如图 2(https://biogdp.com)。

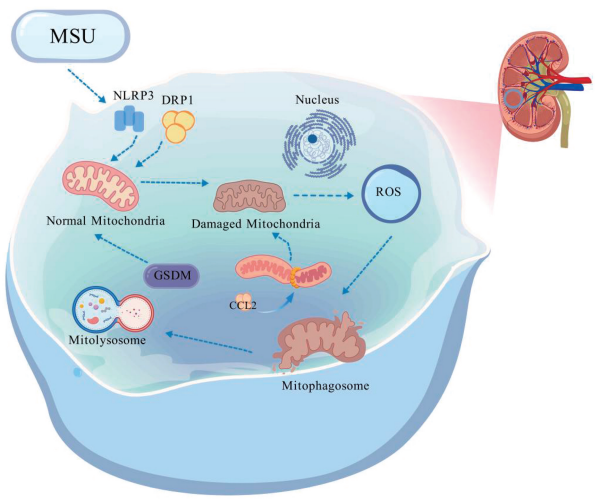


图 2 痛风性肾病肾损伤过程中线粒体自噬机制

2.1 线粒体自噬调控 NLRP3 炎症小体抑制炎症反应

异常的炎症反应是 GN 发生发展的重要机制[16]。尿酸单钠的结晶沉积物激活 Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体致肾损伤[17]。肾间质和肾小管中单个核细胞 NLRP3 炎症小体表达与 GN 发生密切相关。线粒体受损产生 ROS 会募集线粒体裂变蛋白动态相关蛋白 1(DRP1),使线粒体裂变,损害线粒体功能进而激活炎症小体[18]。同时诱导线粒体自噬,抑制炎症小体活化[19]。线粒体自噬的细胞内受体抑制素 2(PHB2)的水平上调可发挥多重保护作用:减轻肾小管上皮细胞损伤,改善线粒体功能障碍,并通过促进线粒体自噬抑制 NLRP3 炎性小体的活化[20]。小鼠高尿酸血症肾病模型中,作为肠道代谢产物之一的尿石素 A(UroA)通过恢复受损的 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬过程,阻碍 STING - NLRP3 轴的激活,进而清除 ROS,抑制炎症反应[21]。

2.2 线粒体自噬缓解氧化应激

GN 的病机之一是机体尿酸代谢失衡[22]。在正常生理状态下,细胞外尿酸既可促氧化又可抗氧化,发挥双重作用,维持氧化平衡[23]。细胞内尿酸激活氧化磷酸化和脂质过氧化进程,产生促炎标志物及 ROS,使细胞处于氧化应激状态[24]。线粒体是细胞氧化磷酸化的重要场所,其生理进程产生的 ROS 易引起线粒体 DNA(mtDNA)突变,损害氧化磷酸化,引发线粒体损伤并激活炎症小体[25]。线粒体功能障碍时,ROS 水平升高,启动线粒体自噬,保护细胞缓解氧化应激损害[26]。在肾损伤状态下,氧化应激会诱导线粒体自噬发生以维持细胞稳态,且氧化应激损伤程度越重,细胞内自噬水平越高[27]。

2.3 线粒体自噬干预程序性细胞死亡

程序性细胞死亡(PCD)包括细胞凋亡、细胞焦亡及铁死亡[28]。线粒体自噬与 PCD 共同对肾脏细胞起到保护作用[29],在 GN 中对炎症反应的调控至关重要。

细胞凋亡主要有内源性线粒体通路和外源性死亡受体通路[30-31]。铝暴露可诱导小鼠肾组织细胞凋亡,同时激活线粒体自噬机制,该机制通过选择性清除受损线粒体,有效减少氧化应激,从而维持肾细胞稳态[32]。激活 PINK1/Parkin 通路时,Parkin 加剧了肾组织的氧化应激、线粒体受损以及细胞凋亡,且细胞凋亡和线粒体自噬水平呈正相关,表明 PINK1/Parkin 通路可能通过介导线粒体自噬来预防肾损伤细胞凋亡[33]。

细胞焦亡的特征包括炎症小体活化、质膜孔形成、细胞肿胀及最终膜破裂[34],该过程由 gasdermin D(GSDMD)蛋白的裂解触发,并通过下游炎症小体的激活进一步放大,最终介导肾组织损伤[35]。肾细胞焦亡过程中 ROS 在细胞中累积,人参皂苷 Rb1(Gs-Rb1)通过增强转录因子 EB(TFEB)激活线粒体自噬去除受损的线粒体,减少 ROS 产生,减轻 NLRP3 的激活和细胞焦亡[36]。

铁死亡是新型程序性细胞死亡方式,特征是铁依赖性磷脂过氧化和氧化膜损伤[37-38]。研究表明,顺铂诱导线粒体损伤、ROS 释放、细胞内铁蓄积、脂质过氧化等致肾小管上皮细胞铁死亡和急性肾损伤,进而激活 BNIP3 和 PINK1/PARK2 信号通路,介导线粒体自噬,从而减少 ROS 释放、脂质过氧化和铁死亡[39]。谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)是铁死亡途径的最下游成分[39]。线粒体自噬可抑制 Fe^{2+} 生产和芬顿反应,增加 GPX4,从而减少铁死亡,证实线粒体自噬可通过减少肾小管上皮细胞铁死亡,防止肾损伤[41]。

2.4 巨噬细胞线粒体自噬防止肾纤维化

肾间质和肾小管中的尿酸盐结晶被免疫系统识别后,激活巨噬细胞和 T 细胞聚集,T 细胞放大炎症反应,同时激活 NLRP3 炎性小体囊泡,产生白细胞介素-1β(IL-1β)和 IL-18,它们可以介导炎症、细胞凋亡和坏死性炎症引起炎症级联反应[42-43]。巨噬细胞促进高尿酸环境引起的肾损伤后循环免疫细胞的募集,加剧肾脏炎症[44]。线粒体自噬通过 PINK1/MFN2/Parkin 通路维持线粒体质量控制(MQC),对肾功能具有保护作用[45-46]。研究发现,肾纤维化患者及模型中,PINK1、MFN2 和 Parkin 表达下调,使巨噬细胞线粒体自噬受损,促进促纤维化反应[47]。实验证实,激活巨噬细胞线粒体自噬可通过 PINK1/MFN2/Parkin 通路抑制炎症,促进巨噬细胞向 M2 型抗炎极化,从而缓解肾纤维化[48]。

肾脏作为高线粒体丰度的器官,线粒体稳态对维持其结构与功能具有关键作用。以上结果表明线粒体功能障碍、线粒体结构完整性及其功能稳态平衡的破坏是 GN 炎症损伤的关键环节。线粒体自噬以 PINK1/Parkin 通路为中介,减少 NLRP3 炎性体活化,减轻氧化应激损害,减少细胞死亡,抑制巨噬细胞免疫反应分泌促炎细胞因子并向 M2 型极化,缓解肾纤维化来保护肾功能。

3 GN 的中医病因病机

痛风性肾病中医无明确的论述,但其与“历节病”“石淋”等病相近。《痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南》[21]将 GN 分为中后两期。根据病程,由关节疼痛发展为尿血、水肿等症状时,可将本病从“痛风”“痹证”转为“肾痹”或“水肿”范畴[49]。古代文献中就有 GN 的相关记载。《金匮要略·中风历节病脉证并治第五》载:“寸口脉沉而弱,沉即主骨,弱即主筋,沉即为肾,弱即为肝。汗出入水中,如水伤心,历节黄汗出,故曰历节。”有学者认为 GN 与《素问·痹论》中所描述的“胞痹”相拟[50]。有医家认为其病因与嗜食肥甘厚醇之品有关,其病机是五脏六腑、经络、气血津液失调,其病理产物为痰湿、瘀血、结石等阻痹全身经脉所致[51]。还有医者认为本病正虚邪实、虚实夹杂,络脉受阻贯穿整个病程,正气虚弱是发病基础,湿热、浊毒、痰瘀互结是致病因素,健脾益肾、清热利湿、逐瘀化浊是基本治法[52]。

4 中医药通过调控线粒体自噬改善肾损伤

现代医学对 GN 的治疗主要集中在消除病因、对症治疗以及肾脏替代治疗等方面,但这些方法存在费用高昂、疗效较为局限等问题。中药活性成分、中药复方提取物可通过抗脂质过氧化作用和氧化应激反应、

调节血管内皮分泌功能、改善内皮细胞炎症反应、抑制内皮细胞的凋亡等途径,改善内皮功能损伤[53]。

4.1 中药活性成分

Ding 等[54]研究表明,黄芪甲苷Ⅳ(AS-Ⅳ)是黄芪的主要活性成分,具有显著的抗氧化、抗炎和抗凋亡特性,辐照(IR)诱导肾线粒体功能障碍继而引起线粒体细胞色素 C(Cytc)的分泌及 ROS 的积累,激活 NLRP3 炎症小体,而 AS-Ⅳ 通过 PINK1/Parkin 介导线粒体自噬激活,显著降低 NLRP3-Caspase-1/IL-1β 通路的表达水平。明浩等[55]实验发现,紫檀芪能减轻肾小管缺血小鼠肾脏氧化应激、肾小管水肿和细胞坏死程度,抑制 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 炎症因子释放,升高线粒体自噬相关蛋白 BNIP3、LC3-Ⅱ表达水平,提示紫檀芪能促进线粒体自噬,从而使细胞凋亡降低。Xie 等[56]研究发现,三七皂苷(PNS)对人肾小管上皮细胞无毒性,并可通过降低 NLRP3 炎症小体表达,抑制细胞焦亡,从而减轻肾纤维化。康艳慧等[57]研究证实,雷公藤甲素能通过降低线粒体自噬相关蛋白 LC3B、p62、PHB2 的表达,抑制 NLRP3 炎症小体激活和细胞焦亡,抑制细胞炎症反应,同时下调炎症标记物 COX-2、iNOS、NLRP3 和 pP65NFκB 水平,从而改善肾功能。白藜芦醇(Res)是一种广泛存在于天然植物中的二苯乙烯化合物,具有降尿酸、抗氧化、抗炎等作用,实验证明尿酸升高模型小鼠在 Res 干预后,IL-1β 和 IL-18 分泌显著降低,同时激活 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬,逆转 NLRP3 炎症小体激活,提高自噬标志物 LC3 的水平,从而缓解巨噬细胞焦亡[58]。葛根素是中药葛根中提取的异黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化作用。研究表明,葛根素可激活 PINK1/Parkin 通路,上调线粒体自噬水平,从而减轻大鼠的肾损伤[59]。中药活性成分调控线粒体自噬改善肾损伤作用机制总结见表 1。

表 1 中药活性成分调控线粒体自噬改善肾损伤作用机制总结

中药活性成分	模型	作用机制	参考文献
AS-Ⅳ	C57 雄性小鼠	显著降低 NLRP3-Caspase-1/IL-1β 通路激活,减少 NLRP3 活化和凋亡	[54]
紫檀芪	C57 小鼠	显著降低 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平,降低肾小管损伤评分及凋亡指数,升高 BNIP3、LC3-Ⅱ表达水平	[55]
PNS	HK-2 细胞	降低 NLRP3 炎症小体及焦亡蛋白水平,下调 IL-1β、IL-18 和 Caspase-1 以及纤维化蛋白 α-SMA、Ⅰ型胶原和 p-Smad3/Smad3 的表达	[56]
雷公藤甲素	成纤维样滑膜细胞	显著减弱线粒体自噬相关蛋白 LC3B、降低炎性小体 NLRP3、炎症因子 IL-1β 和 IL-18 水平,下调炎症标记物 COX-2、iNOS、NLRP3 和 pP65NFκB 水平,上调 p62 和 PHB2 的表达	[57]
Res	SPF 雄性小鼠	降低 IL-1β、IL-18 和 Caspase-1 水平,抑制 NLRP3 炎症小体活化,抑制 P62 和 PINK1 表达,增强 LC3B-Ⅱ、Parkin 和 TOMM20 表达	[58]
葛根素	SPF 雄性大鼠	降低血清 SCr、BUN、CK、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平,升高 LC3Ⅱ/Ⅰ、PINK1、Parkin 蛋白表达	[59]

4.2 中药复方

张硕等[60]将自拟方清热养阴除湿丸应用于痛风模型大鼠,实验表明其在高尿酸状态下能降低线粒体自噬蛋白 LC3B、p62 及 PHB2 水平,促进线粒体自噬,抑制大鼠滑膜组织中 NLRP3 炎症小体激活以减轻临床症状及实验室指标。时拥月等[61]发现天麻钩藤饮可通过调控 PINK1/Parkin 通路调节线粒体过度自噬,同时减轻 AngⅡ诱导血管平滑肌细胞氧化应激损伤,并抑制细胞增殖和迁移。Liu 等[62]发现,黄芪丹参汤可显著增加小鼠肾脏中动力蛋白相关蛋白 1(Drp1)的表达,使线粒体形态变化、裂变增加,黄芪丹参汤通过抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,减少小鼠尿蛋白含量,减弱肾小球肥大及系膜细胞和系膜基质的增生。中药复方调控线粒体自噬改善肾损伤作用机制总结见表 2。

表 2 中药复方调控线粒体自噬改善肾损伤作用机制总结

中药复方	模型	作用机制	参考文献
清热养阴除湿丸	雄性 SD 大鼠	显著降低 NLRP3、Caspase-1、IL-1β 表达,降低线粒体自噬相关蛋白 LC3B、p62 及 PHB2 表达	[60]
天麻钩藤饮	雄性 SD 大鼠	PINK1、Parkin、LC3-Ⅱ蛋白表达下降,p62 蛋白表达升高	[61]
黄芪丹参汤	雌性 SD 大鼠	小鼠 PINK1 和 Parkin 的 mRNA 和蛋白表达显著下调,线粒体裂变的主要调节因子 Drp-1 表达显著增加	[62]

5 总结和展望

GN 的发病机制尚不明确,但其发病过程涉及炎症小体、氧化应激和程序性细胞死亡,并与线粒体自噬相关。本文总结了线粒体自噬在 GN 进程中的作用机制及中医药防治 GN 的研究进展。首先,本文探讨了线粒体自噬的机制,通过激活 PINK1/Parkin 信号通路并依靠自噬受体来介导线粒体自噬,抑制 NLRP3 炎症小体活化、减轻氧化应激损害、控制细胞程序性死亡并减少 ROS 释放,从而达到减轻肾组织损害的作用。其次,本文介绍了中医药通过干预线粒体自噬防治 GN 的最新研究,这些中药活性成分、中药复方具有抗炎、抗凋亡作用,可降低炎症小体信号通路表达,以激活线粒体自噬,抑制细胞焦亡;调节线粒体过度自噬,同时减轻细胞氧化应激损伤,改善临床症状和实验室指标。

尽管现阶段的研究对中医药调控线粒体自噬治疗 GN 取得了一定进展,但仍需深入研究。第一,机制并未完全理清,可通过多组学方法分析验证。第二,目前的研究大多针对经典自噬途径,缺少其他信号通路、炎症小体的研究,且多集中于单一中药活性成分、中药复方对 GN 与线粒体自噬的相关报道较少,难以发挥中药多靶点的优势。第三,线粒体自噬与该病发生机制的相互作用有待深入挖掘,比如线粒体自噬与肠道菌群的相互作用与 GN 之间的关系研究甚少,可以从此着手进行临床、实验研究探究其分子机制。未来可大力挖掘中医药潜力,明晰线粒体自噬在 GN 中的机制,提高患者生活质量。

参考文献:

[1] SINGH J A, CLEVELAND J D. Gout is associated with a higher risk of chronic renal disease in older adults: a retrospective cohort study of U. S. Medicare population[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 93.

[2] WANG L, ZHANG X Y, SHEN J Y, et al. Models of gouty nephropathy: exploring disease mechanisms and identifying potential therapeutic targets [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1305431.

[3] ROUGHLEY M J, BELCHER J, MALLEN C D, et al. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 90.

[4] KIM I Y, LEE D W, LEE S B, et al. The role of uric acid in kidney fibrosis: experimental evidences for the causal relationship [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(2): 638732.

[5] FILIOPOULOS V, HADJIYANNAKOS D, VLASSOPOULOS D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease [J]. Ren Fail, 2012, 34(4): 510-520.

[6] DELA C C S, KANG M J. Mitochondrial dysfunction and damage associated molecular patterns (DAMPs) in chronic inflammatory diseases[J]. Mitochondrion, 2018, 41: 37-44.

[7] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury[J]. Autophagy, 2023, 19(2): 401-414.

[8] 马文科,戴舒惠,罗鹏,等. 线粒体自噬的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(6): 1176-1179.

[9] YAMASHITA S I, SUGIURA Y, MATSUOKA Y, et al. Mitophagy mediated by BNIP3 and NIX protects against ferroptosis by downregulating mitochondrial reactive oxygen species[J]. Cell Death Differ, 2024, 31(5): 651-661.

[10] NIEMI N M, SERRANO L R, MUEHLBAUER L K, et al. PPTC7 maintains mitochondrial protein content by suppressing receptor-mediated mitophagy[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6431.

[11] 王婷婷,徐衍华,郭玉倩,等. 痛风的相关研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(2): 389-392.

[12] LIN Q S, LI S, JIANG N, et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation[J]. Redox Biol, 2019, 26: 101254.

[13] 李瑞萌,赵进,刘岩,等. PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019(10): 1072-1079.

[14] 潘圆未,王水英,孙亚林,等. 尿酸性肾病发病机制和中医药干预的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(3): 213-217.

[15] NOVAK I, KIRKIN V, MCEWAN D G, et al. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance[J]. EMBO Rep, 2010, 11(1): 45-51.

[16] LIU F F, BAI Y M, WAN Y, et al. DaiTongXiao improves gout nephropathy by inhibiting inflammatory response through the TLR4/MyD88/NF-κB pathway[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1447241.

[17] ZHANG Y Z, SUI X L, XU Y P, et al. Association between Nod-like receptor protein 3 inflammasome and gouty nephropathy[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(1): 195-204.

[18] ARANDA-RIVERA A K, SRIVASTAVA A, CRUZ-GREGORIO A, et al. Involvement of inflammasome components in kidney disease[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 246.

[19] BIASIZZO M, KOPITAR-JERALA N. Interplay Between NLRP3 Inflammasome and Autophagy[J]. Front Immunol, 2020, 11: 591803.

[20] ZHOU R B, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature, 2011, 469(7329): 221-225.

[21] ZHANG C, SONG Y Y, CHEN L, et al. Urolithin A attenuates hyperuricemic nephropathy in fructose-fed mice by impairing STING-NLRP3 axis-mediated inflammatory response via restoration of parkin-dependent mitophagy[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 907209.

[22] 中华中医药学会风湿病分会. 痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(14): 1276-1288.

[23] 张玄娥,曲伸. 高尿酸血症的现代进化与多重性作用——从炎症角度审视高尿酸血症[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 718-722.

[24] WU X, GONG L J, XIE L, et al. NLRP3 deficiency protects against intermittent hypoxia-induced neuroinflammation and mitochondrial ROS by promoting the PINK1-parkin pathway of mitophagy in a murine model of sleep apnea[J]. Front Immunol, 2021, 12: 628168.

[25] GHERGHINA M E, PERIDE I, TIGLIS M, et al. Uric acid and oxidative stress-relationship with cardiovascular, metabolic, and renal impairment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3188-3203.

[26] GREEN D R, GALLUZZI L, KROEMER G. Mitochondria and the auto-

phagy – inflammation – cell death axis in organismal aging[J]. Science, 2011, 333(6046): 1109 – 1112.

[27] CAMPELLO S, STRAPPAZZON F, CECCONI F. Mitochondrial dismissal in mammals, from protein degradation to mitophagy[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1837(4): 451 – 460.

[28] 邹晓彪, 罗助荣, 黄明方. 氧化应激在急性肾损伤中的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(4): 287 – 290.

[29] KLIONSKY D J, ABDEL – AZIZ A K, ABDELFATAH S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)[J]. Autophagy, 2021, 17(1): 1 – 382.

[30] 余娜, 钟志勇, 唐小江, 等. 镉引起肾脏毒性的细胞凋亡通路[J]. 生态毒理学报, 2014, 9(3): 407 – 412.

[31] ZHAO J N, WEI K, JIANG P, et al. Inflammatory response to regulated cell death in gout and its functional implications[J]. Front Immunol, 2022, 13: 888306.

[32] LIU P L, GUO C, CUI Y L, et al. Activation of PINK1/Parkin – mediated mitophagy protects against apoptosis in kidney damage caused by aluminum[J]. J Inorg Biochem, 2022, 230: 111765.

[33] WANG Y, TANG C Y, CAI J, et al. PINK1/Parkin – mediated mitophagy is activated in cisplatin nephrotoxicity to protect against kidney injury[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(11): 1113.

[34] LIU X, XIA S Y, ZHANG Z B, et al. Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(5): 384 – 405.

[35] ZHANG R R, GUAN S, MENG Z Q, et al. 3 – MCPD induces renal cell pyroptosis and inflammation by inhibiting ESCRT – Ⅲ – mediated cell repair and mitophagy[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(24): 13966 – 13977.

[36] ZHANG R R, GUAN S, MENG Z Q, et al. Ginsenoside Rb1 alleviates 3 – MCPD – induced renal cell pyroptosis by activating mitophagy[J]. Food Chem Toxicol, 2024, 186: 114522.

[37] 李春燕, 孙传政, 宋鑫, 等. 肿瘤细胞死亡的一种新形式——铁死亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(11): 1208 – 1214.

[38] GAO M H, YI J M, ZHU J J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. Mol Cell, 2019, 73(2): 354 – 363.

[39] LIU P, MA G J, WANG Y, et al. Therapeutic effects of traditional Chinese medicine on gouty nephropathy: based on NF – κB signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 158: 114199.

[40] MEI Y S, DONG B Z, GENG Z, et al. Excess uric acid induces gouty nephropathy through crystal formation: a review of recent insights[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 911968.

[41] LIN Q S, LI S, JIN H J, et al. Mitophagy alleviates cisplatin – induced renal tubular epithelial cell ferroptosis through ROS/HO – 1/GPX4 axis[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(4): 1192 – 1210.

[42] MARTINON F, PÉTRILLI V, MAYOR A, et al. Gout – associated uric acid crystals activate the NLRP3 inflammasome[J]. Nature, 2006, 440(7081): 237 – 241.

[43] BRAGA T T, FORNI M F, CORREA – COSTA M, et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome[J]. Sci Rep, 2017(7): 39884.

[44] TURNER J E, BECKER M, MITTRÜCKER H W, et al. Tissue – resident lymphocytes in the kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(2): 389 – 399.

[45] GAN Z J, FU T T, KELLY D P, et al. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases[J]. Cell Res, 2018, 28(10): 969 – 980.

[46] BAO F X, ZHOU L Y, ZHOU R, et al. Mitolysosome exocytosis, a mitophagy – indepen-dent mitochondrial quality control in flunarizine – induced parkinsonism – like symptoms[J]. Sci Adv, 2022, 8(15): eabk2376.

[47] JUNG S W, KIM S M, KIM Y G, et al. Uric acid and inflammation in kidney disease[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 318(16): F1327 – F1340.

[48] BHATIA D, CHUNG KP, NAKAHIRA K, et al. Mitophagy – dependent macrophage reprogramming protects against kidney fibrosis[J]. JCI Insight, 2019, 4(23): e132826.

[49] 郭亚芳, 李清华, 辛文琳, 等. 尿酸性肾病中医辨证论治[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(12): 1086 – 1087.

[50] 王晨, 何永. 胞痹之现代病名考释[J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(5): 675 – 679.

[51] 牟科媛. 痛风性肾病中医治法方药与现代医学病理药理探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(5): 11 – 13.

[52] 吴国伟, 徐文君, 郑卫华, 等. 痛风性肾病中医病机及治法探析[J]. 浙江中医杂志, 2024, 59(6): 557 – 558.

[53] 朱美凤, 张玲, 卢佳伟. 陈岱治疗痛风性肾病之经验[J]. 江苏中医药, 2021, 53(6): 31 – 33.

[54] DING Y P, LIU S N, ZHANG M Q, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome activation by astragaloside Ⅳ via promotion of mitophagy to ameliorate radiation – induced renal injury in mice[J]. Transl Androl Urol, 2024, 13(1): 25 – 41.

[55] 明浩, 张云砚, 梅胜兰, 等. 紫檀芪通过激活线粒体自噬减轻小鼠肾缺血再灌注损伤[J]. 重庆医学, 2023, 52(23): 3533 – 3537.

[56] XIE J, MA X Y, LI X, et al. Panax notoginseng saponins alleviate LPS – induced fibrosis of HK – 2 cells by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome and pyroptosis[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2023: 37073148.

[57] 康艳慧, 穆萍萍, 张海雷. 雷公藤甲素对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞线粒体自噬、NLRP3 炎症小体活化和细胞焦亡的影响[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 290 – 295.

[58] FAN W M, CHEN S X, WU X H, et al. Resveratrol relieves gouty arthritis by promoting mitophagy to inhibit activation of NLRP3 inflammasomes[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 3523 – 3536.

[59] 耿永芝, 李国伟, 刘晓豆, 等. 葛根素调节 PINK1/parkin 信号通路对横纹肌溶解致大鼠急性肾损伤的影响[J]. 西部医学, 2023, 35(11): 1602 – 1609.

[60] 张硕, 温博. 清热养阴除湿丸对痛风大鼠炎症因子及关节功能的影响[J]. 陕西中医, 2023, 44(11): 1518 – 1522.

[61] 时拥月, 符雁榕, 秦钦, 等. 天麻钩藤饮对 Ang Ⅱ 诱导血管平滑肌细胞氧化应激中 PINK1/Parkin 通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(14): 3894 – 3900.

[62] LIU X H, LU J D, LIU S Q, et al. Huangqi – Danshen decoction alleviates diabetic nephropathy in db/db mice by inhibiting PINK1/Parkin – mediated mitophagy[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(3): 989 – 998.

Research Progress on the Regulation of Mitochondrial Autophagy by Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Gouty Nephropathy

PANG Ningxin[1], JIANG Peiyan[1], YANG Shuo[1], WANG Han[1], TONG Ying[2]

(1. *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*;

2. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*)

Abstract Mitochondrial autophagy is a selective process by which damaged or incomplete mitochondria are isolated and degraded, playing an essential role in maintaining mitochondrial network function and cellular homeostasis. It is widely believed that the pathogenesis of gouty nephropathy is related to renal tissue inflammatory damage, oxidative stress caused by hyperuricemia, and imbalance in cellular homeostasis. Recent studies have found that the PINK1/Parkin signaling pathway, along with receptors such as NIX, BNIP3, and FUNDC1, interact with these factors to activate the mitochondrial autophagy mechanism. Traditional Chinese medicine (TCM) can influence the development and progression of this disease through the regulation of mitochondrial autophagy, thereby alleviating renal injury and improving renal function. This is of significant importance in both the physiological and pathological processes of gouty nephropathy's inflammatory damage. This paper summarizes the relevant literature on the regulation of mitochondrial autophagy by TCM in the treatment of gouty nephropathy, aiming to provide insights for clinical treatment, basic research, and the development of new drugs for this condition.

Key words Gouty nephropathy; Mitochondrial autophagy; Programmed cell death; Inflammasome; Oxidative stress