



中医学报
Acta Chinese Medicine
ISSN 1674-8999, CN 41-1411/R

《中医学报》网络首发论文

题目：线粒体生物发生与糖尿病肾病肾间质纤维化相关性的研究进展
作者：李敬槟，杨静，李勇，徐丽，褚宇鹏，侯兴，周鹏，杨澜，代璇，胡嘉怡，马祺昊，杨波，胡旭雯，孙姐男
网络首发日期：2025-09-02
引用格式：李敬槟，杨静，李勇，徐丽，褚宇鹏，侯兴，周鹏，杨澜，代璇，胡嘉怡，马祺昊，杨波，胡旭雯，孙姐男. 线粒体生物发生与糖尿病肾病肾间质纤维化相关性的研究进展[J/OL]. 中医学报.
<https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20250901.1419.094>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

线粒体生物发生与糖尿病肾病肾间质纤维化相关性的研究进展

李敬槟¹, 杨静¹, 李勇², 徐丽², 褚宇鹏¹, 侯兴¹, 周鹏¹, 杨澜¹, 代璇¹,
胡嘉怡¹, 马祺昊¹, 杨波¹, 胡旭雯¹, 孙姐男²
1.黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150030; 2.黑龙江中医药大学附属第二医院,
黑龙江 哈尔滨 150000

摘要：肾间质纤维化（renal interstitial fibrosis, RIF）是糖尿病肾病（diabetic kidney disease, DKD）的严重并发症之一，严重危害患者生命健康和生存质量。基于糖尿病患者人口基数大这一事实，如何防治糖尿病肾病、缓解肾间质纤维化是亟待解决的问题。作为细胞的能量工厂，众多研究报告指出，线粒体与疾病问题密切相关。如今，对于线粒体质量控制（mitochondrial quality control, MQC）的研究有了较大进展，线粒体质量控制包括线粒体的融合、分裂、自噬及线粒体生物发生，作为整个 MQC 系统的最终目的，线粒体生物发生对我们的研究尤为关键。诸多证据表明，调控线粒体功能，调节线粒体生物发生对 DKD 肾间质纤维化有着重要影响。本文试从线粒体生物发生角度着笔作一综述，分析其与 DKD 肾间质纤维化的相关性，以期拓展研究思路、改善治疗效果。
关键词：线粒体；线粒体生物发生；糖尿病肾病；肾间质纤维化

近年来，糖尿病患病率在全球范围内显著上升。《柳叶刀》近期发表的一项研究指出，30 年间，糖尿病患病率激增，至 2022 年，全球大约有 8.28 亿成年人患有糖尿病^[1]。糖尿病如控制不当会产生多种并发症，其中，糖尿病肾病是最常见的并发症之一。根据中华医学会糖尿病学分会所提出的《中国糖尿病防治指南（2024 版）》，DKD 是指由糖尿病所致的慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD），临床诊断主要依据尿白蛋白/肌酐比值（UACR） ≥ 30 mg/g 和（或）估算的肾小球滤过率（eGFR） < 60 mL $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ 1.73 m⁻²且持续超过 3 个月；行肾穿刺活检后出现与 DKD 相符的病理表现，二者间满足任意一项即可确诊^[2]。诊断为 DKD 后，患者应继续完善检查以确定分期，并在医嘱下合理用药治疗。肾间质纤维化不仅是肾脏功能损伤的重要组织学特征，也是 CKD 的常见结局，并最终演变为终末期肾衰竭，死亡率明显提高，对经济社会及人民生活带来严重危害^[3]。线粒体质量控制机制由分子质量控制机制和细胞器质量控制机制组成。其中，后者包含线粒体融合、线粒体分裂、线粒体自噬及线粒体生物发生。线粒体生物发生是一种新的线粒体从旧的线粒体之中产生的更新途径^[4]，既往研究也已经表明，线粒体和肾脏功能密切相关，肾脏线粒体功能障碍可在一定程度上影响 DKD 的病情进展，进而导致肾功能损伤，加重肾纤维化进程^[5]。

1 糖尿病肾病与肾间质纤维化

作为糖尿病的主要微血管并发症之一，DKD 的发病机制和病情发展极其复杂，临床上最初表现为尿白蛋白排泄增加，随后肾小球滤过率逐渐下降，最终进展为终末期肾病^[6]。糖尿病患者体内的细胞长期处于高糖状态下，诱导肾小球足细胞产生一系列病理性改变，包括细胞骨架重排、去分化、凋亡和自噬，在形态学方面则具体表现为增宽、收缩和扁平化、运动性降低、细胞间紧密连接形成增加、裂隔膜长度减少、肾小球肥大，脱离和脱落等；对肾小球系膜细胞同样具有影响，促使肾小球系膜基质扩张，最终演变为肾小球硬化。高糖状态也会促使肾小管萎缩及间质纤维化^[7]，近端小管有着更高的能量需求及对有氧代谢的依赖，因此富含

线粒体。随着 DKD 的不断进展,肾小管损害加重则不免引起线粒体功能障碍,包括生物能量学降低、线粒体活性氧(mtROS)的过度产生、线粒体自噬缺陷和动力学紊乱等^[8]。肾间质纤维化的病理特征主要表现为细胞和胶原的聚集、肾小管的萎缩及扩张、肾小管和间质毛细血管的丢失等,常导致多余的纤维结缔组织形成、肾小球滤过功能降低以及肾小管功能下降等,使病情逐渐进展至终末期^[9]。在标志物研究中,已有多种分子被证实与肾间质纤维化有密切关系。有研究表明,肾瘢痕起始于细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的积累,而转化生长因子- β 1(TGF- β 1)在转录水平上是最为公认的促纤维化因子之一,不断促进成纤维细胞活化和 ECM 沉积,进而带来完整肾单位的减少和肾功能损伤,参与着肾间质纤维化的发生^[10]。其次,血清和尿液中的纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平升高也被认为是肾间质纤维化的重要标志,其通过调控细胞外基质降解,进一步促进纤维化的进展^[11]。此外,肾损伤分子-1(KIM-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子也在肾间质纤维化中发挥重要作用。KIM-1 在正常肾脏的肾单位中不能观测到,但在 CKD 纤维化肾脏疾病中长期表达,慢性表达 KIM-1 的上皮细胞可能以旁分泌方式将单核细胞募集到肾间质,建立促炎级联反应,导致间质炎症发生后,随后即导致进行性纤维化^[12]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是促炎细胞因子,是包含巨噬细胞、系膜细胞和肾小管上皮细胞在内的各种细胞产生的炎症反应的有效介质。位于 TNF- α 信号通路下游的 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路的激活可促进细胞凋亡和促炎细胞因子(包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)的产生,进一步加剧反应^[13]。先前一系列研究已成功建立了单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction,UUO)模型,使用可溶性 TNF 受体 1 型的聚乙二醇化形式的 TNF- α 抑制或 TNF 受体的基因消融对 UUO 模型诱导的肾纤维化的拮抗作用,表明 TNF- α 途径是肾纤维化的有希望的治疗靶点^[14-18]。

2 线粒体生物发生

线粒体是真核细胞中至关重要的细胞器,不仅是细胞的能量工厂,还在细胞凋亡、钙稳态调节、自由基生成等方面发挥着作用。线粒体生物发生可以理解为是细胞内已存在的线粒体的生长和复制,线粒体有自己的基因组,因此可以自动复制^[19]。主要需要线粒体内外膜的产生,线粒体基因组的复制,以及线粒体蛋白质的合成和组装^[20]。线粒体生物发生主要包括线粒体的分裂与融合、线粒体 DNA 的复制与修复、线粒体蛋白质合成、线粒体能量代谢等多个方面。线粒体的分裂与融合是一个动态平衡的过程,在维持线粒体功能方面发挥着作用。分裂相关蛋白如动力相关蛋白 1(Drp1)和融合相关蛋白 1 和 2(Mfn1/2)和视神经萎缩相关蛋白 1(OPA1)在维持线粒体网络结构中起着关键作用,这些蛋白的异常表达将引起线粒体功能障碍,进而引发多种疾病^[21]。线粒体 DNA(mitochondrial DNA,mtDNA)的复制与修复是线粒体生物发生的必要组成部分。核编码 DNA 聚合酶(DNA polymerase gamma,POLG),是一种参与 DNA 复制与修复的酶^[22]。近年来的研究表明,POLG 的突变会导致多种线粒体疾病,如发育迟缓、肌张力减退、癫痫、运动障碍、肌无力、共济失调、周围神经病变和内分泌疾病等^[23]。线粒体内存在多种 DNA 修复蛋白,如聚合酶 β (POLB)和 8-氧鸟嘌呤 DNA 糖基化酶(OGG1),过表达的 OGG1 可减少内皮细胞损伤,促进脂质代谢,提高 DNA 修复功能,促进 DNA 的损伤修复^[24]。DNA 聚合酶 β (POLB)存在于线粒体蛋白中,参与了 mtDNA 的核碱基切除修复过程,有实验表明,去除 POLB 的人肾细胞可见较高的内源性线粒体 DNA(mtDNA)损伤,这一修复机制的有效性直接影响线粒体功能和细胞生存^[25]。线粒体蛋白质合成是线粒体生物发生的另一个关键步骤。

线粒体蛋白质合成依赖于线粒体内膜上的蛋白质合成装置，包括线粒体核糖体和相关翻译因子。不同于细胞质翻译系统，线粒体翻译依赖于较少的特定翻译因子。想要实现蛋白质合成，除了前二者外，功能性 RNA (messengerRNA, mRNA) 和转移 RNA (transfer RNA, tRNA) 也是必要的，在转录水平上调控 mRNA 和 tRNA，可人为干涉蛋白质的生成^[26]。线粒体能量代谢是线粒体生物发生的核心功能，在这一过程中，线粒体内的三大酶复合物——复合体 I、II、III 和 IV——依次参与电子传递链 (electron transfer chain, ETC)，将高能电子从辅酶 NADH 和 FADH₂ 传递到分子氧，从而生成 ATP。氧化磷酸化不仅提供了细胞活动所需的 ATP，还产生了大量的氧自由基 (ROS)^[27]。因此，线粒体能量代谢的平衡对于细胞的健康至关重要。

3 线粒体生物发生与 DKD 肾间质纤维化的相关性

目前已发现过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (a subunit of peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α)、AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、Sirtuin 家族 (Sirt Family) 等可以在多种层面上参与和调节线粒体生物发生的过程。

3.1 PGC-1 α 信号通路

PGC-1 α 是线粒体生物发生的关键调控因子，其表达水平与线粒体生物发生活性直接相关。PGC-1 α 主要在肾髓质和肾皮髓质交界处表达，此处正是细胞代谢需求和细胞呼吸功能最旺盛的区域^[28]。近端肾小管细胞中含有丰富的线粒体，线粒体功能障碍时导致的三磷酸腺苷 (adenosinetriphosphate, ATP) 利用受限和氧化应激增加等反应是加重肾损伤的因素之一^[29]。在临床和实验中都有证实，在急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 和包括 DKD 在内的一系列 CKD 中均可观察到 PGC-1 α 水平低下及其基因转录靶标减少，且 PGC-1 α 缺乏与某些 CKD 的易感性有关^[30]。高糖状态下，肾小球足细胞和肾小球系膜细胞发生病变，除了前文中所提到的逐渐损伤肾功并使病情朝着肾纤维化方向发展之外，有时不仅会表达较少的 PGC-1 α ，还会降低 PGC-1 α 的表达与活性^[31-33]，在 PGC-1 α 转基因小鼠中，慢性醛固酮诱导的线粒体功能障碍显著改善，证明 PGC-1 α 在保护线粒体功能中发挥着关键作用^[34]。有学者在敲除表达扭曲螺旋因子 1 (Twist1) 的肾损伤小鼠中观测到 PGC-1 α 的表达升高，从而缓解肾小管上皮细胞中的脂肪酸氧化，进而延缓肾纤维化进程^[35]。尤为重要的是，PGC-1 α 对于促纤维化因子 TGF- β 1 的作用明显。PGC-1 α 促进包含核呼吸因子 1、2 (NRF-1、2)、线粒体转录因子 A (Tfam) 等在内的转录因子激活，以此来构筑氧化应激防御体系，逐渐减少氧化应激，间接抑制 TGF- β 1 的表达和激活^[36]。以上研究证实，DKD 患者细胞中 PGC-1 α 表达减少将降低线粒体生物发生活性，影响线粒体功能，逐渐损伤肾功能，并逐渐走向肾功能衰竭的最终结局。那么可以设想，如果人为促进 PGC-1 α 的表达升高，是否可以恢复或提高线粒体功能，从而减缓肾纤维化的进展呢？已经有研究证实，过表达 PGC-1 α 可以减轻小鼠的线粒体功能障碍和肾损伤^[37]。还有学者发现，DKD 高糖状态下，过表达 PGC-1 α 对肾小管细胞具有保护作用^[38]。一些药物，如 Sirt1 激动剂白藜芦醇，也可通过增加 PGC-1 α 表达来防止高糖介导的线粒体损伤并降低氧化应激^[39-40]。其中，雷帕霉素 (Rapamycin, RAPA) 是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂，通过抑制 mTOR 信号通路来发挥其生物学效应^[41]。mTOR 信号通路在细胞生长、增殖和代谢中起着关键作用^[42]。在 DKD 中，mTOR 的过度活化与肾小球的高滤过、炎症反应和纤维化密切相关。实验小鼠在棕榈酸或衣霉素诱导下产生内质网应激，此时小鼠骨骼肌中 PGC-1 α 表达水平下调，

而 mTOR 抑制剂 torin1 则对 PCG-1 α 的蛋白水平有恢复作用^[43]。从中药黄连中分离的生物碱小檗碱在治疗可逆转代谢紊乱、足细胞损伤和肾小球硬化方面疗效尚佳, 通过恢复 PCG-1 α 活性及线粒体稳态, 改善线粒体功能, 有助于改善 DKD 病情进展^[44]。

3.2 Sirt 家族

Sirtuins 俗称“长寿蛋白”, 最初被描述为酵母中的组蛋白去乙酰化酶和基因沉默剂, Sirtuins 的主要功能是去乙酰化蛋白质, 这是一种重要的蛋白质修饰过程^[45]。通过去乙酰化, Sirtuins 可以维持蛋白质的功能和稳定性, 并参与多种细胞过程, 如 DNA 修复、基因沉默、细胞周期调控和代谢调节等^[46]。Sirtuins 家族的主要成员有位于细胞核中的 Sirt1、Sirt6 和 Sirt7, 存在于细胞质中的 Sirt2, 和分布在线粒体中的 Sirt3、Sirt4 和 Sirt5 等组成^[47-49]。Sirt 家族在调节线粒体生物发生方面有诸多作用, 已被证实参与多种细胞过程, 包括调节线粒体功能、氧化应激、炎症和自噬^[50]。Sirt1-3 的共性是通过热量限制和升高的氧化/还原烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 进行上调, 从而导致高效的 Sirt 介导的 ATP 生成和细胞存活, 在调节线粒体功能方面效果显著, 因此与器官保护和长寿联系起来^[51]。Sirt1 在减少炎症和氧化应激以及改善线粒体功能方面发挥关键作用, 有助于保护胰腺 β 细胞并改善胰岛素敏感组织 (包含骨骼肌和脂肪组织) 中的胰岛素抵抗。因此, Sirt1 是治疗胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的可选治疗靶点^[50]。同样有研究证实, Sirt1 与 PCG-1 α 存在分子间相互作用, 在体内外均可促进 PCG-1 α 的脱乙酰化, 进而增强其与 NRF1 等的结合能力, 最终促进线粒体生物发生, 在抗纤维化方面发挥作用^[52]。前文所提到的 TGF- β 是导致大多数慢性肾脏疾病中纤维化的主要因素。在阻塞的肾脏中, 肾小管上皮细胞中 Sirt2 的特异性缺失已被证明会加重肾脏纤维化, 而肾小管中 Sirt2 的特异性过表达已被证明可以改善肾脏纤维化^[53]。Sirt3 是一种线粒体去乙酰化酶, 有学者发现, Sirt3 基因敲除小鼠易受高乙酰化线粒体蛋白和严重肾纤维化的影响, 激活 Sirt3 在一定程度上可改善或预防肾纤维化^[54]。DKD 中的代谢变化可能由 Sirt5 调节, 这是一种脱酰基酶, 与家族其他成员不同, Sirt5 具有一定的脱乙酰酶活性, 可去除源自酰基辅酶 A 的翻译后修饰^[55]。在培养的人类近端小管中过度表达 Sirt5 可增加有氧糖酵解。实验也表明, 糖酵解减少, Sirt5 表达也减少。说明 Sirt5 可能导致 DKD 中的营养分配和利用差异。Sirt5 会增加过氧化物酶体脂肪酸氧化, 这可以作为线粒体脂质代谢的辅助^[56]。Sirt3 和 Sirt5 都能抵抗氧化应激来保护线粒体功能, 不同的是, Sirt3 通过催化超氧化物歧化酶 2 (Superoxide dismutase 2, SOD 2) 降低细胞活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 水平^[57], 而 Sirt5 则通过催化超氧化物歧化酶 1 (Superoxide dismutase 1, SOD 1) 降低 ROS 水平^[58]。

3.3 AMPK 信号通路

AMPK 是一种能量感应激酶, 在调节细胞能量稳态中起着至关重要的作用, AMPK 信号传导与糖尿病肾功能障碍密切相关^[59]。相关研究发现, AMPK 表达下调可促使糖尿病肾纤维化发展, 而褪黑素通过作用于 AMPK/PGC-1 α 通路, 可恢复 AMPK 活性, 进而减轻肾纤维化, 或是在 DKD 肾纤维化背景下挽救线粒体功能, 减缓肾纤维化的进展^[60]。一些药物, 如口服降糖药二甲双胍可通过 AMPK 介导的信号通路减轻足细胞丢失、系膜细胞凋亡和肾小管细胞衰老, 更重要的是, 依赖于 AMPK 的激活, 二甲双胍可以有效改善肾纤维化^[61], 这可能归因于二甲双胍促成 AMPK 激活后, 减弱了 TGF- β 1/Smad 3 信号通路的传导^[62]。AMPK 有着优秀的抗炎保护效应, AMPK 激活剂 AICAR 能够下调促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6

的产生,在抑制炎症反应方面作用明显^[63]。乌司他丁(Ulinastatin,UTI)是一种广谱蛋白酶抑制剂,具有抗炎和抗氧化特性,同时也具有抗纤维化作用,研究表明,UTI可以通过AMPK通路减弱糖酵解,改善了UUO模型的肾损伤及纤维化。此外,UTI还可以通过抑制UUO模型中的TGF- β 1/Smads通路发挥抗肾纤维化作用^[64]。直接激活AMPK改善了多种动物模型中的2型糖尿病症状。例如,泛特异性AMPK激活剂改善了几种动物模型(包括啮齿动物和猴子)的糖尿病症状^[65]。在另一项研究中,直接AMPK激活剂增加了肌肉中的葡萄糖摄取并降低了2型糖尿病模型中的血糖^[66]。神经胶质细胞分化调节因子样因子,又称流星素样蛋白(meteorin-like,Metrnl)是一种主要在白色脂肪组织中表达的分泌蛋白,已被确定作为一种新的脂肪因子^[67]。上调肾组织中Metrnl的表达成功降低了实验小鼠尿微量白蛋白/尿肌酐比,且Metrnl在DKD小鼠肾脏中的表达也能促使TGF- β 1/Smad水平降低,有助于改善肾纤维化进程,有效降低肾损伤水平^[68]。AMPK是Sirt3的下游靶点,Metrnl通过上调Sirt3介导的AMPK信号通路来维持线粒体稳态,且Metrnl的表达与肾脏中PGC-1 α 的表达相一致,过表达Metrnl能显著增强肾脏中PGC-1 α 的表达^[69]。葡萄籽原花青素提取物(Grape Seed Proanthocyanidin Extract, GSPE)对DKD大鼠肾功能同样具有保护作用。GSPE通过抑制p66Shc的表达,调控线粒体生物发生和线粒体动力学,从而维持线粒体功能。GSPE通过线粒体生物发生相关蛋白(如Sirt1、PGC-1 α 等)的表达,减少了Drp1的表达,有效抑制分裂,促进了线粒体的融合和功能恢复^[70]。

4 结语与展望

作为糖尿病最常见的并发症之一,DKD的防治一直是科学界关注的重点、难点。肾间质纤维化是DKD病程进展至晚期的重要表现,病情进展至终末期肾病在所难免。线粒体生物发生可以理解为了适应细胞更加旺盛的代谢需求,通过补充线粒体的数量来维持各方面平衡的生物过程。目前研究表明,如果找寻到特定的信号通路和转录因子,可以在某些层面上人为调节线粒体的生物发生。针对TGF- β 1、TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等肾损伤因子,相关实验证明,PGC-1 α 、Sirtuins、AMPK构成了一个复杂的调控网络,三者协力对抗促纤维化因子并作用于线粒体生物发生。通过人为调节这些因子及相关信号通路,可以有效提高线粒体功能并延缓DKD肾纤维化进程。由此我们可以得出结论,线粒体生物发生在DKD、DKD肾间质纤维化中发挥着关键的保护作用。但目前的研究还存在一些不足,例如尚未将线粒体生物发生的调控因子与DKD促纤维化因子有效联系起来,线粒体生物发生促进剂缺乏足够的临床证据。未来学界应深入研究线粒体生物发生与DKD肾间质纤维化的相关机制,探寻线粒体生物发生对于不同阶段的DKD疗效几何,同时应在积极探索线粒体生物发生促进剂的同时,仔细评估其临床疗效、安全性及社会影响,开发基于线粒体生物发生的DKD肾间质纤维化的新疗法,以为未来的科研及治疗提供新靶点、新思路。

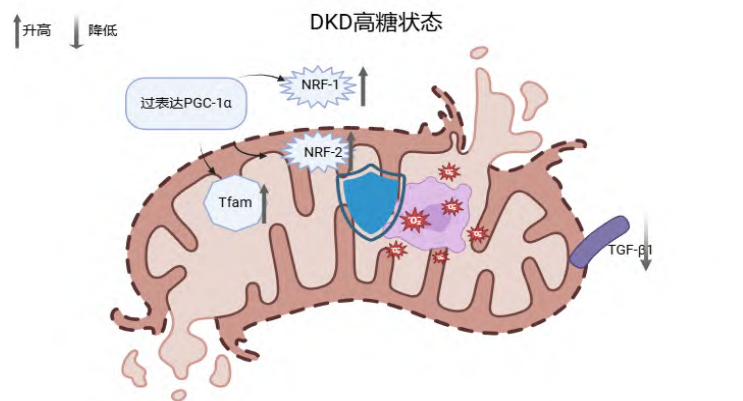


图 1 过表达 PGC-1 α 的抗纤维化调节机制



图 2 Sirtuins 调控线粒体生物发生的作用

参考文献:

- [1]NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2077-2093. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1. Epub 2024 Nov 13. PMID: 39549716; PMCID: PMC7616842.
- [2]中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(01): 16-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705
- [3]Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. Am J Physiol Renal Physiol. 2002 Nov;283(5):F861-75. doi: 10.1152/ajprenal.00362.2001. PMID: 12372761.
- [4]Baek J, Lee YH, Jeong HY, Lee SY. Mitochondrial quality control and its emerging role in the pathogenesis of diabetic kidney disease. Kidney Res Clin Pract. 2023 Sep;42(5):546-560. doi: 10.23876/j.krcp.22.233. Epub 2023 May 22. PMID: 37448292; PMCID: PMC10565453.
- [5]Popov LD. Mitochondrial biogenesis: An update. J Cell Mol Med. 2020 May;24(9):4892-4899. doi: 10.1111/jcmm.15194. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32279443; PMCID: PMC7205802.
- [5]Forbes JM, Thorburn DR. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2018 May;14(5):291-312. doi: 10.1038/nrneph.2018.9. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29456246.

- [6]Wei J, Deng X, Li Y, Li R, Yang Z, Li X, Song S, Shi Y, Duan H, Wu H. PP2 Ameliorates Renal Fibrosis by Regulating the NF- κ B/COX-2 and PPAR γ /UCP2 Pathway in Diabetic Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Sep 17;2021:7394344. doi: 10.1155/2021/7394344. PMID: 34580604; PMCID: PMC8464423.
- [7]Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, Rossing P, Groop PH, Cooper ME. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 30;1:15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18. PMID: 27188921; PMCID: PMC7724636.
- [8]Yao L, Liang X, Qiao Y, Chen B, Wang P, Liu Z. Mitochondrial dysfunction in diabetic tubulopathy. *Metabolism*. 2022 Jun;131:155195. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155195. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358497.
- [9]魏丹丹,李闪闪,王永杰,等.中医药调控肾间质纤维化相关通路研究进展[J/OL].中国实验方剂学杂志,1-18[2025-01-25].<https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250421>.
- [10]Nastase MV, Zeng-Brouwers J, Wygrecka M, Schaefer L. Targeting renal fibrosis: Mechanisms and drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Apr;129:295-307. doi: 10.1016/j.addr.2017.12.019. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29288033.
- [11]Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins SP, Higgins PJ. TGF- β 1 $\rightarrow$ SMAD/p53/USF2 $\rightarrow$ PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Cell Tissue Res*. 2012 Jan;347(1):117-28. doi: 10.1007/s00441-011-1181-y. Epub 2011 Jun 4. PMID: 21638209; PMCID: PMC3188682.
- [12]Humphreys BD, Xu F, Sabbiseti V, Grgic I, Movahedi Naini S, Wang N, Chen G, Xiao S, Patel D, Henderson JM, Ichimura T, Mou S, Soeung S, McMahon AP, Kuchroo VK, Bonventre JV. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2013 Sep;123(9):4023-35. doi: 10.1172/JCI45361. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23979159; PMCID: PMC3755983.
- [13]Taguchi S, Azushima K, Yamaji T, Urate S, Suzuki T, Abe E, Tanaka S, Tsukamoto S, Kamimura D, Kinguchi S, Yamashita A, Wakui H, Tamura K. Effects of tumor necrosis factor- α inhibition on kidney fibrosis and inflammation in a mouse model of aristolochic acid nephropathy. *Sci Rep*. 2021 Dec 8;11(1):23587. doi: 10.1038/s41598-021-02864-1. PMID: 34880315; PMCID: PMC8654826.
- [14]Guo, G., Morrissey, J., McCracken, R., Tolley, T. & Klahr, S. Role of TNFR1 and TNFR2 receptors in tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *Am. J. Physiol. Physiol.* 277, F766–F772 (1999).
- [15]Guo, G. et al. Contributions of angiotensin II and tumor necrosis factor- α to the development of renal fibrosis. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 280(5), F777–F785 (2001).
- [16]Misseri, R. et al. TNF- α mediates obstruction-induced renal tubular cell apoptosis and proapoptotic signaling. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 288, 406–411 (2005).
- [17]Meldrum, K. K. et al. TNF- α Neutralization Decreases Nuclear Factor- κ B Activation and Apoptosis During Renal Obstruction. *J. Surg. Res.* 131, 182–188 (2006).
- [18]Meldrum, K. K. et al. TNF- α neutralization ameliorates obstruction-induced renal fibrosis and dysfunction. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292, 1456–1464 (2007).
- [19]Popov LD. Mitochondrial biogenesis: An update. *J Cell Mol Med*. 2020 May;24(9):4892-4899. doi: 10.1111/jcmm.15194. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32279443; PMCID: PMC7205802.
- [20]Pfanner N, Warscheid B, Wiedemann N. Mitochondrial proteins: from biogenesis to functional networks. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 May;20(5):267-284. doi:

- 10.1038/s41580-018-0092-0. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 May;22(5):367. doi: 10.1038/s41580-021-00361-x. PMID: 30626975; PMCID: PMC6684368.
- [21] Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science.* 2012 Aug 31;337(6098):1062-5. doi: 10.1126/science.1219855. PMID: 22936770; PMCID: PMC4762028.
- [22] Ropp PA, Copeland WC. Cloning and characterization of the human mitochondrial DNA polymerase, DNA polymerase gamma. *Genomics.* 1996 Sep 15;36(3):449-58. doi: 10.1006/geno.1996.0490. PMID: 8884268.
- [23] Nicholas Russo S, Shah EG, Copeland WC, Koenig MK. A new pathogenic POLG variant. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Jul 12;32:100890. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100890. Erratum in: *Mol Genet Metab Rep.* 2023 Jan 31;34:100958. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.100958. PMID: 35860755; PMCID: PMC9289853.
- [24] Zhang YM, Wang GH, Xu MJ, Jin G. OGG1 prevents atherosclerosis-induced vascular endothelial cell injury through mediating DNA damage repair. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2024;87(2):249-261. doi: 10.3233/CH-232082. PMID: 38363604.
- [25] Sykora P, Kanno S, Akbari M, Kulikowicz T, Baptiste BA, Leandro GS, Lu H, Tian J, May A, Becker KA, Croteau DL, Wilson DM 3rd, Sobol RW, Yasui A, Bohr VA. DNA Polymerase Beta Participates in Mitochondrial DNA Repair. *Mol Cell Biol.* 2017 Jul 28;37(16):e00237-17. doi: 10.1128/MCB.00237-17. PMID: 28559431; PMCID: PMC5533889.
- [26] Kummer E, Ban N. Mechanisms and regulation of protein synthesis in mitochondria. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 May;22(5):307-325. doi: 10.1038/s41580-021-00332-2. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33594280.
- [27] 高国全 汤其群 (著). 《生物化学与分子生物学》. 北京: 人民卫生出版社, 2024
- [28] Tran M, Tam D, Bardia A, Bhasin M, Rowe GC, Kher A, Zsengeller ZK, Akhavan-Sharif MR, Khankin EV, Saintgeniez M, David S, Burstein D, Karumanchi SA, Stillman IE, Arany Z, Parikh SM. PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest.* 2011 Oct;121(10):4003-14. doi: 10.1172/JCI58662. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21881206; PMCID: PMC3195479.
- [29] Tábara LC, Poveda J, Martin-Cleary C, Selgas R, Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Mitochondria-targeted therapies for acute kidney injury. *Expert Rev Mol Med.* 2014 Aug 8;16:e13. doi: 10.1017/erm.2014.14. Erratum in: *Expert Rev Mol Med.* 2014;16:e14. PMID: 25104110.
- [30] Fontecha-Barriuso M, Martin-Sanchez D, Martinez-Moreno JM, Monsalve M, Ramos AM, Sanchez-Niño MD, Ruiz-Ortega M, Ortiz A, Sanz AB. The Role of PGC-1 α and Mitochondrial Biogenesis in Kidney Diseases. *Biomolecules.* 2020 Feb 24;10(2):347. doi: 10.3390/biom10020347. PMID: 32102312; PMCID: PMC7072614.
- [31] M. Fontecha-Barriuso, D. Martin-Sanchez, J. M. Martinez-Moreno et al., "The role of PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in kidney diseases," *Biomolecules*, vol. 10, no. 2, p. 347, 2020.
- [32] Q. Wang, B. Zhao, J. Zhang et al., "Faster lipid β -oxidation rate by acetyl-CoA carboxylase 2 inhibition alleviates high-glucose-induced insulin resistance via SIRT1/PGC-1 α in human podocytes," *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, vol. 35, no. 7, article e22797, 2021.
- [33] Y. Yuan, L. Yuan, L. Li et al., "Mitochondrial transfer from mesenchymal stem cells to macrophages restricts inflammation and alleviates kidney injury in diabetic nephropathy mice via PGC-1 α activation," *Stem Cells*, vol. 39, no. 7, pp. 913–928, 2021
- [34] Zhao M, Yuan Y, Bai M, Ding G, Jia Z, Huang S, Zhang A. PGC-1 α overexpression protects

- against aldosterone-induced podocyte depletion: role of mitochondria. *Oncotarget*. 2016 Mar 15;7(11):12150-62. doi: 10.18632/oncotarget.7859. PMID: 26943584; PMCID: PMC4914275.
- [35]Liu L, Ning X, Wei L, Zhou Y, Zhao L, Ma F, Bai M, Yang X, Wang D, Sun S. Twist1 downregulation of PGC-1 α decreases fatty acid oxidation in tubular epithelial cells, leading to kidney fibrosis. *Theranostics*. 2022 May 1;12(8):3758-3775. doi: 10.7150/thno.71722. Erratum in: *Theranostics*. 2023 Feb 22;13(4):1419-1420. doi: 10.7150/thno.82539. PMID: 35664054; PMCID: PMC9131259.
- [36]Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, Ortega ÁL, Pérez S. PGC-1 α , Inflammation, and Oxidative Stress: An Integrative View in Metabolism. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Mar 9;2020:1452696. doi: 10.1155/2020/1452696. PMID: 32215168; PMCID: PMC7085407.
- [37]Yuan L, Yuan Y, Liu F, Li L, Liu J, Chen Y, Cheng J, Lu Y. PGC-1 α alleviates mitochondrial dysfunction via TFEB-mediated autophagy in cisplatin-induced acute kidney injury. *Aging (Albany NY)*. 2021 Mar 10;13(6):8421-8439. doi: 10.18632/aging.202653. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33714196; PMCID: PMC8034953.
- [38]Yuan, S.; Liu, X.; Zhu, X.; Qu, Z.; Gong, Z.; Li, J.; Xiao, L.; Yang, Y.; Liu, H.; Sun, L.; et al. The Role of TLR4 on PGC-1. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2018, 2018, 6296802.
- [39]Hong, Q.; Zhang, L.; Das, B.; Li, Z.; Liu, B.; Cai, G.; Chen, X.; Chuang, P.Y.; He, J.C.; Lee, K. Increased podocyte Sirtuin-1 function attenuates diabetic kidney injury. *Kidney Int*. 2018, 93, 1330–1343.
- [40]Zhang, T.; Chi, Y.; Kang, Y.; Lu, H.; Niu, H.; Liu, W.; Li, Y. Resveratrol ameliorates podocyte damage in diabetic mice via SIRT1/PGC-1 α mediated attenuation of mitochondrial oxidative stress. *J. Cell Physiol*. 2019, 234, 5033–5043.
- [41]Sun L, Yan Y, Lv H, Li J, Wang Z, Wang K, Wang L, Li Y, Jiang H, Zhang Y. Rapamycin targets STAT3 and impacts c-Myc to suppress tumor growth. *Cell Chem Biol*. 2022 Mar 17;29(3):373-385.e6. doi: 10.1016/j.chembiol.2021.10.006. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34706270.
- [42]Yang M, Lu Y, Piao W, Jin H. The Translational Regulation in mTOR Pathway. *Biomolecules*. 2022 Jun 8;12(6):802. doi: 10.3390/biom12060802. PMID: 35740927; PMCID: PMC9221026.
- [43]Montori-Grau M, Aguilar-Recarte D, Zarei M, Pizarro-Delgado J, Palomer X, Vázquez-Carrera M. Endoplasmic reticulum stress downregulates PGC-1 α in skeletal muscle through ATF4 and an mTOR-mediated reduction of CRTC2. *Cell Commun Signal*. 2022 Apr 15;20(1):53. doi: 10.1186/s12964-022-00865-9. PMID: 35428325; PMCID: PMC9012021.
- [44]Qin X, Jiang M, Zhao Y, Gong J, Su H, Yuan F, Fang K, Yuan X, Yu X, Dong H, Lu F. Berberine protects against diabetic kidney disease via promoting PGC-1 α -regulated mitochondrial energy homeostasis. *Br J Pharmacol*. 2020 Aug;177(16):3646-3661. doi: 10.1111/bph.14935. Epub 2020 Jul 7. PMID: 31734944; PMCID: PMC7393204.
- [45]Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*. 2017 Aug;18(4):447-476. doi: 10.1007/s10522-017-9685-9. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28258519; PMCID: PMC5514220.
- [46]Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2014 Mar;25(3):138-45. doi: 10.1016/j.tem.2013.12.001. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24388149; PMCID: PMC3943707.
- [47]Park S, Mori R, Shimokawa I. Do sirtuins promote mammalian longevity? A critical review on its relevance to the longevity effect induced by calorie restriction. *Mol Cells*. 2013;35(6):474–80.

- [48]Elkhwanky MS, Hakkola J. Extranuclear sirtuins and metabolic stress. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(8):662–76.
- [49]Kumar S, Lombard DB. Mitochondrial sirtuins and their relationships with metabolic disease and cancer. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(12):1060–77.
- [50]Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D. Sirtuins and Type 2 Diabetes: Role in Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 27;10:187. doi: 10.3389/fendo.2019.00187. PMID: 30972029; PMCID: PMC6445872.
- [51]Bian C, Ren H. Sirtuin Family and Diabetic Kidney Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 14;13:901066. doi: 10.3389/fendo.2022.901066. PMID: 35774140; PMCID: PMC9238361.
- [52]Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 {alpha}. *J Biol Chem*. 2005 Apr 22;280(16):16456–60. doi: 10.1074/jbc.M501485200. Epub 2005 Feb 16. PMID: 15716268.
- [53]Yang S, Yang G, Wang X, Xiang J, Kang L, Liang Z. SIRT2 alleviated renal fibrosis by deacetylating SMAD2 and SMAD3 in renal tubular epithelial cells. *Cell Death Dis*. 2023 Sep 30;14(9):646. doi: 10.1038/s41419-023-06169-1. PMID: 37777567; PMCID: PMC10542381.
- [54]Zhang Y, Wen P, Luo J, Ding H, Cao H, He W, Zen K, Zhou Y, Yang J, Jiang L. Sirtuin 3 regulates mitochondrial protein acetylation and metabolism in tubular epithelial cells during renal fibrosis. *Cell Death Dis*. 2021 Sep 13;12(9):847. doi: 10.1038/s41419-021-04134-4. PMID: 34518519; PMCID: PMC8437958.
- [55]Ji Z, Liu GH, Qu J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging. *J Genet Genomics*. 2022 Apr;49(4):287–298. doi: 10.1016/j.jgg.2021.11.005. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34856390.
- [56]Baek J, Sas K, He C, Nair V, Giblin W, Inoki A, Zhang H, Yingbao Y, Hodgin J, Nelson RG, Brosius FC 3rd, Kretzler M, Stemmer PM, Lombard DB, Pennathur S. The deacylase sirtuin 5 reduces malonylation in nonmitochondrial metabolic pathways in diabetic kidney disease. *J Biol Chem*. 2023 Mar;299(3):102960. doi: 10.1016/j.jbc.2023.102960. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36736426; PMCID: PMC9996370.
- [57]Qiu X, Brown K, Hirschey MD, Verdin E, Chen D. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell Metab*. 2010 Dec 1;12(6):662–7. doi: 10.1016/j.cmet.2010.11.015. PMID: 21109198.
- [58]Lin ZF, Xu HB, Wang JY, Lin Q, Ruan Z, Liu FB, Jin W, Huang HH, Chen X. SIRT5 desuccinylates and activates SOD1 to eliminate ROS. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Nov 8;441(1):191–5. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.033. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24140062.
- [59]Zhou H, Wang S, Zhu P, Hu S, Chen Y, Ren J. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biol*. 2018 May;15:335–346. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.019. Epub 2017 Dec 30. Erratum in: *Redox Biol*. 2024 May;71:103083. doi: 10.1016/j.redox.2024.103083. PMID: 29306791; PMCID: PMC5756062.
- [60]Li J, Li N, Yan S, Lu Y, Miao X, Gu Z, Shao Y. Melatonin attenuates renal fibrosis in diabetic mice by activating the AMPK/PGC1 α signaling pathway and rescuing mitochondrial function. *Mol Med Rep*. 2019 Feb;19(2):1318–1330. doi: 10.3892/mmr.2018.9708. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30535482.
- [61]Song A, Zhang C, Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jun;138:111454. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111454. Epub

2021 Mar 11. PMID: 33714781.

[62]Luo T, Nocon A, Fry J, Sherban A, Rui X, Jiang B, Xu XJ, Han J, Yan Y, Yang Q, Li Q, Zang M. AMPK Activation by Metformin Suppresses Abnormal Extracellular Matrix Remodeling in Adipose Tissue and Ameliorates Insulin Resistance in Obesity. *Diabetes*. 2016 Aug;65(8):2295-310. doi: 10.2337/db15-1122. Epub 2016 May 13. PMID: 27207538; PMCID: PMC4955985.

[63]Peng XW, Zhou HH, Dai J, Zhang L. [Advances on the anti-inflammatory and protective effect of AMPK activators]. *Sheng Li Xue Bao*. 2019 Apr 25;71(2):319-326. Chinese. PMID: 31008492.

[64]Jiang GT, Chen X, Li D, An HX, Jiao JD. Ulinastatin attenuates renal interstitial inflammation and inhibits fibrosis progression in rats under unilateral ureteral obstruction. *Mol Med Rep*. 2014 Sep;10(3):1501-8. doi: 10.3892/mmr.2014.2323. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24926571.

[65]Myers RW, Guan HP, Ehrhart J, Petrov A, Prahalada S, Tozzo E, Yang X, Kurtz MM, Trujillo M, Gonzalez Trotter D, Feng D, Xu S, Eiermann G, Holahan MA, Rubins D, Conarello S, Niu X, Souza SC, Miller C, Liu J, Lu K, Feng W, Li Y, Painter RE, Milligan JA, He H, Liu F, Ogawa A, Wisniewski D, Rohm RJ, Wang L, Bunzel M, Qian Y, Zhu W, Wang H, Bennet B, LaFranco Scheuch L, Fernandez GE, Li C, Klimas M, Zhou G, van Heek M, Biftu T, Weber A, Kelley DE, Thornberry N, Erion MD, Kemp DM, Sebhat IK. Systemic pan-AMPK activator MK-8722 improves glucose homeostasis but induces cardiac hypertrophy. *Science*. 2017 Aug 4;357(6350):507-511. doi: 10.1126/science.aah5582. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28705990.

[66]Cokorinos EC, et al. Activation of skeletal muscle AMPK promotes glucose disposal and glucose lowering in non-human primates and mice. *Cell Metab*. 2017; 25:1147–1159.e10.

[67]Zheng SL, Li ZY, Song J, Liu JM, Miao CY. Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. *Acta Pharmacol Sin*. 2016 May;37(5):571-9. doi: 10.1038/aps.2016.9. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27063217; PMCID: PMC4857552.

[68]Lin L, Huang S, Lin X, Liu X, Xu X, Li C, Chen P. Upregulation of Metrnl improves diabetic kidney disease by inhibiting the TGF- β 1/Smads signaling pathway: A potential therapeutic target. *PLoS One*. 2024 Aug 27;19(8):e0309338. doi: 10.1371/journal.pone.0309338. PMID: 39190657; PMCID: PMC11349091.

[69]Zhou Y, Liu L, Jin B, Wu Y, Xu L, Chang X, Hu L, Wang G, Huang Y, Song L, Zhang T, Wang Y, Xiao Y, Zhang F, Shi M, Liu L, Wang T, Yan R, Guo B. Metrnl Alleviates Lipid Accumulation by Modulating Mitochondrial Homeostasis in Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2023 May 1;72(5):611-626. doi: 10.2337/db22-0680. PMID: 36812572; PMCID: PMC10130489.

[70]Song Y, Yu H, Sun Q, Pei F, Xia Q, Gao Z, Li X. Grape seed proanthocyanidin extract targets p66Shc to regulate mitochondrial biogenesis and dynamics in diabetic kidney disease. *Front Pharmacol*. 2023 Jan 6;13:1035755. doi: 10.3389/fphar.2022.1035755. PMID: 36686673; PMCID: PMC9853208.

基金项目：黑龙江省自然科学基金项目（LH2021H086）；黑龙江省中医药科研项目（ZHY2022-176）；黑龙江省博士后科研启动金资助项目（LBH-Q21190）；黑龙江省中医药管理局中医药科研课题项目（ZHY2025-042）；黑龙江省中医药管理局青年中医药科研课题项目（ZHY2025-278）

作者简介：李敬槟（2000-），男，吉林四平人，满族，硕士研究生，研究方向：中西医结合防治肾脏病。

通信作者：孙姐男（1978-），女，黑龙江哈尔滨人，博士，主任医师，研究方向：中西医结合防治肾脏病。

