

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231120.1307.006\(2023-11-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231120.1307.006(2023-11-20))

足细胞自噬机制和靶向信号通路相关研究进展*

陈立^{1,2}, 柳敏娜¹, 赵欣怡¹, 席春生^{1△}

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肾脏内科, 兰州 730000;

2. 甘肃中医药大学第一临床学院, 兰州 730000)

[摘要] 足细胞作为一种高分化细胞, 具有高度自噬活性。维持细胞内动态平衡降解, 可减缓慢性肾脏疾病进展, 保护受损的足细胞免受不可逆转的损伤。足细胞自噬水平高于其他类型的肾脏细胞, 足细胞自噬的激活与雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶(AMPK)、sirtuins、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等相关通路有关, 这些通路在足细胞功能的各种关键途径中具有至关重要作用。目前发现, 足细胞自噬已成为改善足细胞损伤的有力治疗靶点。该文阐述了自噬在足细胞损伤中的功能作用, 以及在基础实验和临床肾小球疾病调节方面的最新数据, 以为临床提供科学指导。

[关键词] 足细胞自噬; 信号通路; 雷帕霉素靶蛋白; 腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶; sirtuins; 丝裂原活化蛋白激酶

[中图分类号] R692**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)03-0445-06

Research progress on podocyte autophagy mechanism and targeted signaling pathway*

CHEN Li^{1,2}, LIU Minna¹, ZHAO Xinyi¹, XI Chunsheng^{1△}

(1. Department of Nephrology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[Abstract] As a highly differentiated cell, podocytes have a high degree of autophagy activity. Maintaining intracellular dynamic equilibrium degradation can slow down the progression of chronic kidney disease and protect damaged podocytes from irreversible damage. The autophagy level of podocytes is higher than that of other types of renal cells. The activation of podocyte autophagy is related to mTOR, AMPK, sirtuins, MAPK and other related pathways, and plays a vital role in various key pathways of podocyte function. It has been found that podocyte autophagy has become a powerful therapeutic target for improving podocyte injury. This article describes the functional role of autophagy in podocyte injury, as well as the latest data in basic experiments and clinical glomerular disease regulation, in order to provide scientific guidance for clinical practice.

[Key words] podocyte autophagy; signal pathway; mTOR; AMPK; sirtuins; MAPK

足细胞排列在毛细血管环的外侧, 通过错综复杂的足突网络连接到肾小球基底膜。典型成熟足细胞可分为细胞体、主要突起、足突 3 个部分。足细胞的足突由裂孔隔膜细胞连接, 在形成包裹肾小球交错毛细血管网络中发挥作用。每个裂孔隔膜的细胞一侧都有一个电子密度高且富含蛋白质的区室结构, 这对裂孔隔膜的完整性和信号转导具有重要意义^[1]。裂孔隔膜是防止蛋白丢失所建立的最后一道滤过屏障。足细胞在维持肾功能方面高度专一, 并具有自噬活性以维持肾脏健康。当足细胞功能受损时, 未过滤的大分子物质进入尿液, 导致蛋白尿的形成。与肾小球系

膜细胞和内皮细胞不同, 足细胞损伤后无法有效地增殖和补充受损细胞, 导致细胞数量进行性减少。自噬对足细胞、肾小管上皮细胞及健康肾脏中的免疫细胞动态平衡和生存至关重要。足细胞有丝分裂后与其他肾小球细胞相比具有更强的基础自噬。这种细胞保护性质量控制机制有助于避免细胞退化。本文就足细胞损伤及自噬的可能机制和靶向信号通路综述如下。

1 足细胞损伤

足细胞损伤是指足突肥大、扁平及消失。与肾小球的其他常驻细胞、系膜细胞和内皮细胞不同, 足细

* 基金项目: 国家青年自然科学基金项目(82204746); 联勤保障部队第九四〇医院专项培育项目(2021yxky026)。△ 通信作者, E-mail: chunshxi@sina.com。

胞不能进行适当的有丝分裂过程,足细胞缺乏后无法有效地增殖和补充受损细胞,导致足细胞数量进行性减少,对肾脏产生不可逆转的损伤。足细胞是高度分化的终末细胞,更新能力有限,依赖于调节和组织肌动蛋白细胞骨架、细胞外基质来维持其复杂结构。这对足细胞施加了巨大的能量需求,使足细胞需要维持足够的线粒体数量及适当的功能^[2]。足细胞通过肌动蛋白细胞骨架以大量的腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)来维持足突表面积,而线粒体 DNA 和蛋白质的突变可能导致 ATP 丢失、滤过屏障的破坏等^[3]。研究指出,足细胞和血管内皮细胞具有额外的线粒体功能,能控制脂肪酸代谢^[4]。肾脏依靠线粒体脂肪酸代谢产生能量,一旦出现能量代谢障碍可引起肾脏足细胞、肾小管损伤。

2 足细胞自噬

自噬是一种保护机制^[5]。其通过膜包裹部分细胞质和细胞中需要降解的细胞器、蛋白质来形成自噬体,自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解损伤蛋白质内容物,实现细胞内动态平衡。自噬的保护作用可以概括为提供能量来维持稳态,通过消除细胞中有缺陷的大分子和细胞器来修复细胞,在细胞的生存和维持中发挥着重要作用。因此,自噬的功能障碍导致了许多人类疾病的发生。

足细胞自噬是一种维持细胞内动态平衡的降解系统,作为一种高分化细胞在基础水平下表现出高度自噬活性^[6],也可作为慢性肾脏疾病的治疗靶点^[7]。足细胞的基础自噬水平高于其他类型的肾小球细胞,是一种细胞保护的质量控制机制。自噬对肾细胞(如足细胞和肾小管上皮细胞)及健康肾脏中免疫细胞的动态平衡和生存至关重要。作为有丝分裂细胞,足细胞无法将潜在危险的细胞成分稀释到其子代细胞中。为消除这些成分,足细胞需要较高的基线自噬水平。自噬的激活与足细胞损伤呈负相关,足细胞损伤是肾小球疾病蛋白尿进展的原因。对小鼠的研究表明,足细胞表现出有大量自噬小体及高水平自噬。足细胞特异性 Atg5 基因的缺失导致衰老小鼠的肾小球病变,其氧化、泛素化蛋白的积累及足细胞内质网应激最终导致足细胞损伤、蛋白尿增加和肾小球硬化^[8-9]。

在肾脏中,需要生理水平的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)活性来支持肾细胞的生长和分化,并维持肾脏细胞完整性和正常肾单位功能,包括电解质、水和葡萄糖的转运。足细胞自噬的调控机制复杂,其上游信号通路主要涉及 mTOR 依赖途径和 mTOR 非依赖途径。mTOR 和 AMPK 在控制细胞生长、增殖、分化、代谢和存活方面具有关键作用,有助于肾脏在内的各种器官的生理发育和功能^[10]。mTOR 可形成两种功能性多蛋白激酶复合

物, mTOR 复合体 1(mTOR complex 1, mTORC1) 和 mTORC2^[11-12]。mTORC1 的过度激活导致足细胞和肾小管细胞功能障碍和易受损伤,从而促进慢性肾脏疾病的发展。靶向调控 mTOR 或 AMPK 途径,可能是控制或预防这些疾病的有效治疗方法(图 1)。

3 足细胞自噬相关潜在信号通路

3.1 mTOR

mTOR 信号通路的靶标在调节细胞生长、增殖、存活和代谢方面起着关键作用。mTOR 信号失调与许多疾病有关,包括糖尿病、神经退行性疾病和癌症。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,形成两个较大蛋白复合体的催化亚单位,即 mTORC1 和 mTORC2。这两种酶在自噬过程中发挥不同作用。mTOR 信号传导是通过控制 UNC-51 样激酶 1(UNC51-like kinase 1, ULK1)复合物和球形孢子丝菌液泡分选蛋白 34(vacuolar protein sorting 34, VPS34)复合物的活性、TFEB/TFE3 的细胞内分布和原溶酶体小管重建来调节自噬过程的多个方面^[13]。研究人员用果蝇肾脏细胞建立足细胞模型,发现阻止 mTOR 信号传导可致裂隙隔膜间距增加^[14]。mTOR 途径激活的自噬保护足细胞免受细胞凋亡、足突消失和慢性肾脏疾病进展的影响。

在健康状态下,肾小球足细胞通过维持低水平的 mTOR 基础活性和高水平的基础自噬活动来促进细胞更新,清除受损的细胞器、多余的脂类、长寿或错误折叠的蛋白质^[15]。mTORC1 活性可在体内诱导足细胞自噬,但长期雷帕霉素治疗对足细胞 mTORC1 的基因抑制并不能实质上诱导自噬。在糖尿病肾病的早期阶段,适当激活 mTOR 可保护足细胞免受损伤,并参与蛋白质合成和足细胞修复过程^[16]。研究人员发现,抑制 PLA2R 后可激活足细胞中的 PI3K/Akt/mTOR 通路,有助于保护足细胞免受凋亡的影响,并为 mTOR 用于治疗膜性肾病提供细胞学证据^[17]。XU 等^[18]研究表明, SPAG5 在膀胱尿路上皮癌中激活了 Akt/mTOR 信号通路,提示 SPAG5 可能调节自噬并在足细胞损伤中发挥作用。在高糖处理下, SPAG5 mRNA 和蛋白表达水平均上调。沉默 SPAG5 可逆转高糖处理的足细胞凋亡增加和自噬减少现象。ZHOU 等^[19]指出,自噬抑制剂加重了足细胞的损伤,表明足细胞自噬是狼疮肾炎保护的靶点。此外,研究表明, mTORC1 抑制剂、mTOR 类似物可以在啮齿动物模型中预防或延缓肾脏疾病的发生、发展^[20]。

3.2 AMPK

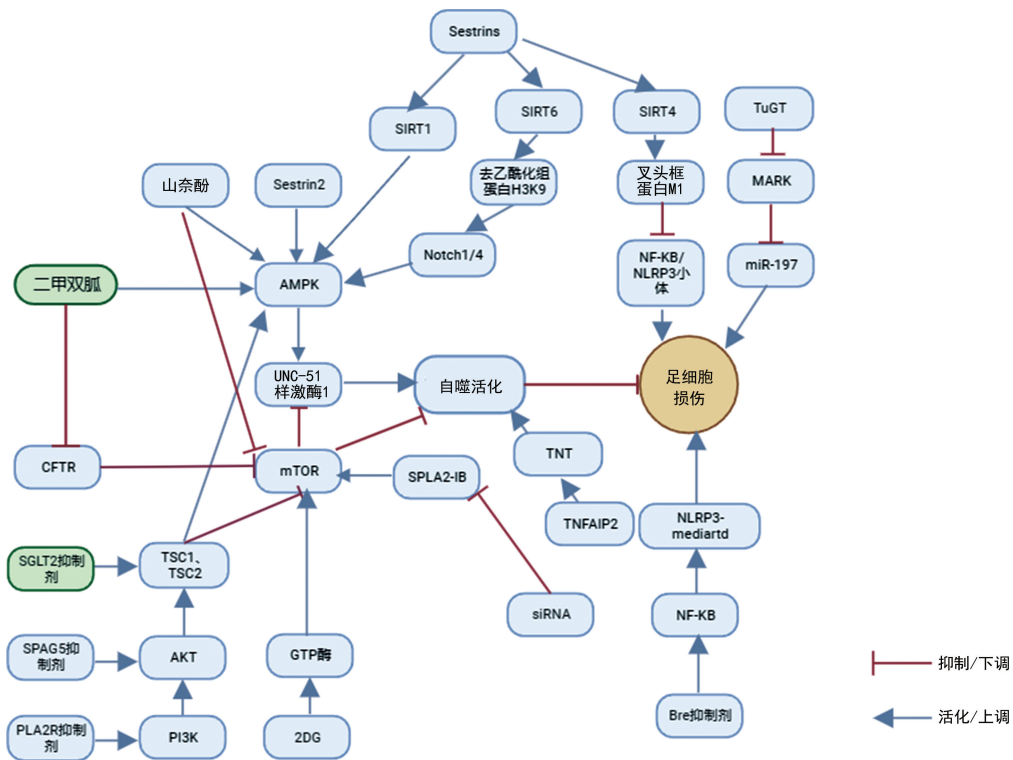
AMPK 是能量代谢的重要调节因子,由一个催化 α 亚基、 β 亚基和 γ 亚基组成的异源三聚体蛋白构成^[10]。AMPK 活化后可直接启动自噬体磷酸化形成的关键分子 ULK1 并促进自噬,作用于多个下游靶点,通过抑制合成代谢过程和增加分解代谢过程来增

加 ATP 的生成和减少消耗。mTOR 抑制剂(如雷帕霉素类似物)和 AMPK 激活剂(如二甲双胍)可特异性敲除动物模型和细胞培养物中的细胞作用,有较高的临床价值。AMPK 通过磷酸化 ULK1 刺激自噬。相反, mTORC1 通过阻止 ULK1 的激活和扰乱 AMPK 与 ULK1 之间的相互作用来抑制自噬^[21]。

二甲双胍是一种口服治疗糖尿病药物,研究发现通过在小鼠模型中激活 AMPK 和抑制 mTOR 可改善细胞自噬,保护足细胞,减少蛋白尿,增加高血压大鼠足细胞中血管内皮生长因子的产生,重建糖尿病大鼠肾脏中足细胞或肾上腺素的表达^[22]。此外,二甲双胍抑制 CFTR 介导和 mTOR 参与靶标。研究发现, SGLT-2 抑制剂通过作用于 TSC 或氨基酸敏感机制来抑制 mTORC1 的活性,这种机制将导致 mTORC1

活性的特异性部分抑制,同时伴随着 AMPK 的激活^[23-24]。

山奈酚(kaempferol, KPF)具有促进自噬和抑制细胞凋亡的特性,通过增加 AMPK 和降低 mTOR 表达来调控 AMPK/mTOR 信号通路,减轻糖尿病蛋白尿和糖脂代谢功能障碍,缓解肾小球基底膜增厚及足细胞的丢失或融合^[25]。Sestrin2 是多种信号通路的上游信号分子,具有增强细胞自噬、减弱内质网应激、强化氧化防御调节细胞稳态的作用。在糖尿病动物模型中 Sestrin2 高表达,不仅会阻碍糖尿病肾上皮-间充质转化和细胞外基质积累,还能增强 AMPK、Nrf2 信号传导及抑制 mTORC1 表达,改善足细胞损伤、系膜增生、蛋白尿和肾纤维化,延缓糖尿病肾病发展^[26]。



PLA2R:磷脂酶 A2 受体;SPAG5:精子相关抗原 5;CFTR:囊性纤维化跨膜传导调节因子;SGLT-2:钠-葡萄糖协同转运蛋白 2;TSC:结节性硬化症复合体;NF-κB:核因子-κB;NLRP3:含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3;MAPK:丝裂原活化蛋白激酶;SPLA2-IB:分泌型磷脂酶 A2 IB; TNT:隧道纳米管;2DG:2-脱氧-D-葡萄糖。

图 1 参与足细胞损伤及自噬的机制和靶向信号通路图

3.3 sirtuins(SIRT)

SIRT 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱乙酰酶,包括 SIRT1~7。SIRT 活性与 DNA 修复、细胞凋亡、细胞存活和发育、炎症和健康衰老有关^[27]。SIRT 对足细胞损伤相关的肾小球疾病有多效性保护作用,如改善免疫炎症状态和氧化应激水平、维持线粒体稳态、增强自噬和调节脂质代谢^[28]。激活 SIRT 对不同足细胞损伤相关的肾小球疾病具有保护作用,包括糖尿病肾病、局灶节段性肾小球硬化症、膜性肾病、免疫球蛋白 A(IgA)肾病和狼疮性肾炎。研究表明,这些效应与 SIRT1 的蛋白质量和活性降低、AMPK 磷酸

化降低相关^[29-30]。

LIU 等^[31]发现,在两个独立的小鼠模型中, SIRT6 通过对 Notch 信号的表现遗传调节来保护足细胞。SIRT6 在足细胞中具有多效性保护作用,包括抗炎和抗凋亡作用,并参与肌动蛋白细胞骨架维持和自噬促进。其中, SIRT6 通过去乙酰化组蛋白 H3K9 促进 Notch1 和 Notch4 的转录。研究报道,叉头框蛋白 M1(forkhead box M1, FOXM1)对急性肾损伤具有保护作用,改善了小鼠的肾功能,增加了肾组织中足细胞标志物肾病蛋白的表达^[32]。FOXM1 与 SIRT4 的启动子结合可以诱导转录激活,反之,下调

SIRT4 可阻断 FOXM1 在体内和体外的保护作用。FOXM1 转录激活 SIRT4 并抑制 NF- κ B 信号传导和 NLRP3 炎症小体,以减轻糖尿病肾病的肾损伤和足细胞损伤。这些发现均表明 SIRT 是预防足细胞损伤潜在治疗靶点之一。

3.4 MAPK

MAPK 信号通路是真核细胞功能的高度保守调节剂^[33],调节细胞周期、细胞凋亡、分化、蛋白质生物合成和肿瘤发生等多个生物过程。激酶使 MAPK 磷酸化,启动和控制激活幅度。相反,MAPK 磷酸酶使 MAPK 去磷酸化,下调和控制信号的持续时间。

研究发现,特发性膜性肾病患者的 SPLA2-IB 和 M 型磷脂酶 A2 受体水平明显高于非肾病蛋白尿者,自噬小体明显少于非肾病蛋白尿者^[34]。在体外,SPLA2-IB 诱导足细胞自噬不足,并通过激活 p38 mTOR/ULK1^{ser757} 信号通路促进足细胞损伤。抑制 p38 MAPK 明显抑制了 SPLA2-IB 诱导的自噬和 mTOR/ULK1^{ser757} 的激活。用 siRNA 干扰 PLA2R 的表达明显减弱了 SPLA2-IB 对足细胞自噬的影响。SPLA2-IB 通过激活 p38 MAPK/mTOR/ULK1^{ser757} 信号通路下调特发性膜性肾病足细胞自噬。MAPK 通路可以诱导细胞在不同类型的细胞中自噬^[35],自噬在防御脂多糖诱导的足细胞损伤中发挥了积极的作用,证明 lncRNA 牛磺酸上调基因 1(lncRNA taurine-upregulated gene 1, TUG1)通过激活 MAPK 通路靶向 miR-197 对内毒素诱导的足细胞损伤具有保护作用。

3.5 肌动蛋白细胞骨架通路

在足细胞中,自噬是一种自稳机制,有助于肌动蛋白细胞骨架形态和功能完整性的形成和保持。足细胞损伤以细胞骨架重塑和足突融合为特征。在体内,鸟氨酸脱羧酶抑制剂即二氟甲基鸟氨酸(difluoromethylornithine,DFMO)可减少小鼠的尿蛋白排泄,减轻足细胞足突融合。2-DG 诱导足细胞 mTOR 信号激活和细胞骨架重塑,鸟氨酸脱羧酶基因敲除可减轻这一作用。从机制上,鸟氨酸分解代谢的代谢产物腐胺可以激活 GTP 酶 Ras 同系物,后者为 mTOR 信号的感受器,表明糖尿病条件下足细胞糖酵解受损可增强鸟氨酸分解代谢,鸟氨酸分解代谢产物激活 mTOR 信号,促进糖尿病肾病足细胞骨架重构。

4 其他信号通路

新出研究表明,Breviscapine(Bre)对糖尿病大鼠具有肾保护作用^[36]。在链脲佐菌素诱导糖尿病肾病的试验小鼠模型中发现 Bre 能大幅提高足细胞活力,改善足细胞损伤,如 α -平滑肌肌动蛋白表达减少。Bre 通过抑制 NF- κ B/NLRP3-mediated 信号通路介导细胞凋亡,减轻高糖诱导的足细胞损伤并改善了糖尿病小鼠的肾功能。

TNT 是一种开放式通道,可远距离连接细胞。

细胞在受到刺激时,细胞间可形成 TNT 将细胞分组(如小细胞器)转移至受损细胞,通过替换受损的细胞器以增加受体细胞对损伤的抵抗力。细胞质蛋白肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2(tumor necrosis factor alpha induced protein 2, TNFAIP2)在 TNT 形成中发挥关键作用,TNT 是瞬时连接细胞的膜通道,允许细胞器转移^[37]。TNFAIP2 过表达增强了 TNT 介导转移,并阻止了晚期糖基化终产物诱导的自噬、溶酶体功能障碍和细胞凋亡。TNFAIP2 通过允许 TNT 介导的自噬体和溶酶体交换,对糖尿病肾病背景下的足细胞中起重要的保护作用,并且可能代表一种新的药物靶标。

5 小结与展望

足细胞自噬可能是预防足细胞损伤和蛋白尿的潜在治疗靶点。自噬能及时清除异常积累蛋白质、功能失调的细胞器、入侵的细菌,以维持细胞的正常生理功能。自噬在其他足细胞相关疾病(如微小病变性疾病和局灶节段性肾小球硬化)中的作用仍有待研究。SIRT 在调节 mTOR 信号通路、AMPK、自噬激活及足细胞健康相关的各种关键通路和代谢中发挥了关键作用。为评估靶向细胞自噬是否是预防和治疗肾脏疾病的关键,还需要进行更多基础临床研究,以帮助临床开发针对足细胞自噬功能的靶向药物。

参考文献

- [1] ZHANG H, LIN L, LIU J, et al. Phase separation of MAGI2-mediated complex underlies formation of slit diaphragm complex in glomerular filtration barrier[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(8):1946-1960.
- [2] AUDZEYENKA I, BIERZYNSKA A, LAY A C. Podocyte bioenergetics in the development of diabetic nephropathy: the role of mitochondria [J]. *Endocrinology*, 2022, 163(1):bqab234.
- [3] DUFFIELD I S, DUFFIELD J S. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(10):770-788.
- [4] SIDHOM E H, KIM C, KOST-ALIMOVA M, et al. Targeting a Braf/Mapk pathway rescues podocyte lipid peroxidation in CoQ-deficiency kidney disease[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e141380.
- [5] CAO W, LI J, YANG K, et al. An overview of autophagy: mechanism, regulation and research progress[J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3): 304-322.
- [6] 熊哲学,李凝旭,唐明娟.达格列净通过激活腺苷

- 酸活化蛋白激酶途径增强足细胞自噬的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(1): 53-59.
- [7] RUBY M, GIFFORD C C, PANDEY R, et al. Autophagy as a therapeutic target for chronic kidney disease and the roles of TGF- β 1 in autophagy and kidney fibrosis[J]. *Cells*, 2023, 12(3): 412.
- [8] BENSADA I, ROBIN B, PEREZ J, et al. Calpastatin prevents Angiotensin II-mediated podocyte injury through maintenance of autophagy[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(1): 90-106.
- [9] ZOU L, SUN L, HUA R, et al. Degradation of ubiquitin-editing enzyme A20 following autophagy activation promotes RNF168 nuclear translocation and NF- κ B activation in lupus nephritis[J]. *J Innate Immun*, 2023, 15(1): 428-441.
- [10] HUYNH C, RYU J, LEE J, et al. Nutrients-ensuing mTORC1 and AMPK pathways in chronic kidney diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(2): 102-122.
- [11] SHI F, COLLINS S. Regulation of mTOR signaling; emerging role of cyclic nucleotide-dependent protein kinases and implications for cardiometabolic disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11497.
- [12] KAZYKEN D, LENTZ S I, WADLEY M, et al. Alkaline intracellular pH (pHi) increases PI3K kinase activity to promote mTORC1 and mTORC2 signaling and function during growth factor limitation[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(9): 105097.
- [13] AL-BARI M, XU P. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and-independent pathways[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1467(1): 3-20.
- [14] SPITZ D, COMAS M, GERSTNER L, et al. mTOR-dependent autophagy regulates slit diaphragm density in podocyte-like drosophila nephrocytes[J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2103.
- [15] LIN T A, WU V C, WANG C Y. Autophagy in chronic kidney diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(1): 61.
- [16] JIN D, LIU F, YU M, et al. Jiedu Tongluo Baoshen formula enhances podocyte autophagy and reduces proteinuria in diabetic kidney disease by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115246.
- [17] CHIOU T T, CHAU Y, CHEN J, et al. Rapamycin attenuates PLA2R activation-mediated podocyte apoptosis via the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112349.
- [18] XU J, DENG Y, WANG Y, et al. SPAG5-AS1 inhibited autophagy and aggravated apoptosis of podocytes via SPAG5/Akt/mTOR pathway[J]. *Cell Proliferation*, 2020, 53(2): e12738.
- [19] ZHOU X J, KLIONSKY D J, ZHANG H. Podocytes and autophagy: a potential therapeutic target in lupus nephritis[J]. *Autophagy*, 2019, 15(5): 908-912.
- [20] LITZLER L C, ZAHN A, DIONNE K L, et al. Protein arginine methyltransferase 1 regulates B cell fate after positive selection in the germinal center in mice[J]. *J Exp Med*, 2023, 220(9): e20220381.
- [21] PONTICELLI C, MORONI G, REGGIANI F. Autophagy and podocytopathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(9): 1931-1939.
- [22] SONG A, ZHANG C, MENG X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: an update[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111454.
- [23] XU J, KITADA M, OGURA Y, et al. Dapagliflozin restores impaired autophagy and suppresses inflammation in high glucose-treated HK-2 cells[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1457.
- [24] PACKER M. Interplay of adenosine monophosphate-activated protein kinase/sirtuin-1 activation and sodium influx inhibition mediates the renal benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: a novel conceptual framework[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(5): 734-742.
- [25] SHENG H, ZHANG D, ZHANG J, et al. Kaeempferol attenuated diabetic nephropathy by reducing apoptosis and promoting autophagy through AMPK/mTOR pathways[J]. *Front Med*, 2022, 9: 986825.
- [26] ALA M. Sestrin2 signaling pathway regulates podocyte biology and protects against diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2023, 2023: 8776878.
- [27] ZIETARA P, DZIEWIECKA M, AUGUSTYNIAK M. Why is longevity still a scientific mystery sirtuins: past, present and future[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 728.
- [28] LIU T, YANG L, MAO H, et al. Sirtuins as novel pharmacological targets in podocyte injury

- and related glomerular diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155:113620.
- [29] ROGACKA D, RACHUBIK P, AUDZEYENKA I, et al. Inhibition of phosphodiesterase 5A by tadalafil improves SIRT1 expression and activity in insulin-resistant podocytes [J]. *Cell Signal*, 2023, 105:110622.
- [30] ROGACKA D, RACHUBIK P, AUDZEYENKA I, et al. Enhancement of cGMP-dependent pathway activity ameliorates hyperglycemia-induced decrease in SIRT1-AMPK activity in podocytes: impact on glucose uptake and podocyte function [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(12):119362.
- [31] LIU M, LIANG K, ZHEN J, et al. Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):413.
- [32] XU X, ZHANG L, HUA F, et al. FOXM1-activated SIRT4 inhibits NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome to alleviate kidney injury and podocyte pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 408(2):112863.
- [33] HEPWORTH E, HINTON S D. Pseudophosphatases as regulators of MAPK signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12595.
- [34] YANG L, WU Y, LIN S, et al. sPLA2-IB and PLA2R mediate insufficient autophagy and contribute to podocyte injury in idiopathic membranous nephropathy by activation of the p38MAPK/mTOR/ULK1ser757 signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2021, 35(2):e21170.
- [35] XIE H, LI J, GAO H, et al. Total flavone of *desmodium styracifolium* relieved apoptosis and autophagy of COM-induced HK-2 cells by regulating KIM-1 via p38/MAPK pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 442(1/2):169-175.
- [36] SUN L, DING M, CHEN F, et al. Breviscapine alleviates podocyte injury by inhibiting NF- κ B/NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Peer J*, 2023, 11:e14826.
- [37] BARUTTA F, BELLINI S, KIMURA S, et al. Protective effect of the tunneling nanotube-TNFAIP2/M-sec system on podocyte autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Autophagy*, 2023, 19(2):505-524.

(收稿日期:2023-03-09 修回日期:2023-10-31)

(编辑:张芄捷)

(上接第 444 页)

- [15] 张萌萌. 维生素 K₂ 调节骨代谢的生物学研究回顾 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(12):1597-1600.
- [16] AKBARI S, RASOULI-GHAHROUDI A A. Vitamin K and bone metabolism: a review of the latest evidence in preclinical studies [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:4629383.
- [17] 完颜泽伟. 维生素 K 缺乏与儿童骨代谢异常相关性研究 [D]. 合肥:安徽医科大学, 2021.
- [18] 黄淑芳. 维生素 D 缺乏性佝偻病患儿维生素 K 的检测及临床意义 [D]. 南昌:南昌大学, 2022.
- [19] 郑婵娟, 吴亚红, 冯宏达. 儿童维生素 K₂、D 的营养状况与儿童骨密度相关性研究 [J]. *医学信息*, 2023, 36(8):104-107.
- [20] KARPINSKI M, POPKO J, MARESZ K, et al. Roles of vitamins D and K, nutrition, and lifestyle in low-energy bone fractures in children and young adults [J]. *J Am Coll Nutr*, 2017, 36(5):399-412.
- [21] 陈向琼, 彭鹤. 维生素 D 对婴幼儿微量元素钙影响的调查 [J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(17):29-30.
- [22] 张萍, 张奕奕. 儿童血锌钙铁水平及其与儿童疾病和健康的关系 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13(27):3096-3098.
- [23] 张鹏. 北京地区儿童血液 4 种微量元素水平与生长发育的相关性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(14):1748-1750.
- [24] 薄春敏, 侯雅萍, 张静. 血清 25-羟维生素 D、骨源性碱性磷酸酶、超声骨密度联合检测在婴幼儿佝偻病检出中的应用 [J]. *上海预防医学*, 2020, 32(7):592-595.
- [25] 陈淑玲, 赵瑾珠, 郝燕. 维生素 K 与儿童骨健康的研究进展 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(7):742-745.

(收稿日期:2023-03-25 修回日期:2023-10-15)

(编辑:袁皓伟)