

糖 尿 病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002483

自噬在糖尿病肾病发病机制中的研究进展

汤 蜜, 杨亦彬

(遵义医科大学附属医院肾病风湿科, 遵义 563100)

【摘 要】糖尿病肾病是导致终末期肾脏疾病的主要病因之一。目前对该疾病最有效的治疗方案是使用肾素-血管紧张素系统抑制剂严格调控血糖和血压的保守治疗。然而, 这只能控制糖尿病肾病的进一步恶化, 仍会有部分患者继续发展至终末期肾病。因此, 对于糖尿病肾病的治疗迫切需要找到新的治疗靶点。研究表明自噬是维持细胞内稳态的重要途径。其中失调的自噬可导致糖尿病患者肾脏的肾小球和肾小管间质病变, 这可能是糖尿病肾病的发病机制之一。本文以自噬和糖尿病肾病相关的研究作一综述, 以期总结现阶段自噬在糖尿病肾病发病机制中的研究进展, 并展望自噬对糖尿病肾病治疗的意义。

【关键词】自噬; 糖尿病肾病

【中图分类号】R587.2; R692

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-10-11

Research advances of autophagy in the pathogenesis of diabetic nephropathy

Tang Mi, Yang Yibin

(Department of Nephrology & Rheumatology, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University)

【Abstract】Diabetic nephropathy is one of the main causes of end-stage renal disease. At present, the most effective treatment for this disease is conservative treatment with by using renin-angiotensin system inhibitors to strictly regulate blood glucose and blood pressure. However, this can only control the further deterioration of diabetic nephropathy, and some diseases will develop into the end-stage renal disease. Therefore, to find new therapeutic targets for treating the diabetic nephropathy is in urgent needs. Studies have shown that autophagy is an important way to maintain cell homeostasis. The deregulated autophagy can lead to glomerular and tubulointerstitial lesions of kidneys in diabetic patients, which may be one of the pathogenesis of diabetic nephropathy. This article reviewed researches of autophagy and diabetic nephropathy, in order to summarize the research advance of autophagy in the pathogenesis of diabetic nephropathy and to investigate the significance of autophagy in the treatment of diabetic nephropathy.

【Key words】autophagy; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病发病率最高的并发症,也是导致终末期肾病的重要因素之一。35%~40%的1型或2型糖尿病患者最终患上DN,导致糖尿病患者的死亡率显著增加^[1]。由于DN的发病机制复杂,且目前对DN的治疗主要集中于控制血糖和血压水平,减少白蛋白尿等方面,这仅能有限延缓DN进展。因此,迫切需要进一步了解DN的发病机制,以确定新的治疗靶点。自噬是一种进化上高度保守的细胞过程,作为许多生物学功能的重要途径,它在正常和疾病状态中均具有重要作用,包括免疫、炎症、发育和衰老、代谢和神经退行性疾病以及癌症等^[2]。近期的研究

发现自噬在DN中存在异常表达,并暗示自噬可能参与了DN的发病过程。

1 糖尿病肾病中受损的自噬活性

自噬是一种基本的细胞过程,其将细胞内受损的蛋白质和细胞器递送至溶酶体降解以维持体内平衡和细胞完整性。根据底物运送至溶酶体的途径不同,自噬分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬3种。其中巨自噬就是通常所说的自噬,也是本篇综述的重点。自噬在细胞中具有2种主要的生理作用。一种是作为营养饥饿诱导的适应性反应,通过内源性物质的再循环为细胞提供营养和能量;另一种是在缺氧、内质网应激等环境下清除大量聚集的蛋白质和受损细胞器。因此,自噬被认为是维持细胞稳态的必需系统^[3]。

一般情况下,当肾脏细胞暴露于应激条件(包括缺氧、氧

作者介绍:汤 蜜, Email: 493161473@qq.com,

研究方向:糖尿病肾病与干细胞治疗。

通信作者:杨亦彬, Email: yyb1011@sina.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81260118)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200507.1621.034.html>

(2020-05-08)

化应激和内质网应激)时,自噬可被适当激活以保护细胞免受损伤^[4]。但在营养/能量过剩的状态下,自噬被下调。虽然下调在短期内是有益的,但有缺陷的自噬可能最终导致细胞损伤的不断累积,进而促进与年龄和代谢相关的肾脏疾病发展^[5]。尽管自噬在 DN 发病机制中的作用仍未阐明,但大量的研究表明,在 1 型或 2 型糖尿病患者中,肾小球和肾小管细胞的自噬活性受损。Zhou D 等^[6]在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠肾脏足细胞中,发现大量蓄积的 p62/SQSTM1,证实糖尿病小鼠肾脏足细胞的自噬活性受到明显抑制。Kitada M 等^[7]发现在患有 2 型糖尿病的 Wistar 肥胖大鼠中也显示出类似现象。此外,在 2 型糖尿病患者的肾活检中,检测到近端小管上皮细胞(proximal tubule epithelial cells, PTECs)中也存在大量未溶解的 p62/SQSTM1,表明 2 型糖尿病患者的肾脏细胞也存在自噬缺乏的现象^[8]。总之,这些研究结果揭示了自噬活性在 DN 发病机制中的潜在作用。

2 糖尿病肾病中自噬调节机制的经典途径

调控自噬最著名的营养传感途径包括雷帕霉素(mammalian target of rapamycin, mTOR)、AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和沉默调节蛋白(silencing regulates protein, SIRT)途径。在营养/能量过多时,葡萄糖、氨基酸和胰岛素等生长因子水平的升高均能激活 mTOR^[9-10]。在营养/能量耗尽时,AMPK 和 SIRT 分别被细胞内高水平的 AMP 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)激活^[11-12]。已有研究证实这些营养传感通路的失调及其与 DN 发病机制的关系^[13]。因此,糖尿病条件下这些通路的改变可能通过损害自噬活性,参与 DN 的发病机制并加重肾损伤。

2.1 雷帕霉素(mTOR)途径

最近的研究表明 DN 的发病机制可能与 mTOR 途径的激活和自噬活性受损相关。研究人员在 1 型和 2 型 DN 患者和动物实验中观察到调节 mTOR 途径的关键蛋白质复合物雷帕霉素复合物 1(rapamycin complex 1, mTORC1)活性增强^[14]。此外,足细胞的 mTORC1 特异性激活能导致糖尿病性小鼠出现 DN 的典型病理改变如系膜扩张、肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)增厚、足细胞丢失和蛋白尿等^[15]。有趣的是在 mTORC1 的抑制剂治疗后这些病理改变得到有效缓解,如 Liu L 等^[16]发现抑制 mTOR 通路能降低由 STZ 诱导的糖尿病中肾小球 α -平滑肌肌动蛋白的表达及肾小球系膜基质的积聚。Kajiwara M 等^[17]也得出 mTOR 抑制能改善糖尿病小鼠肾脏肥大等病理改变的结论。这些研究表明 mTOR 信号通路的过度活化,通过负调节自噬,可能在 DN 的发病机制中发挥重要作用。

2.2 AMPK 途径

作为自噬有效的正向调节剂,腺苷一磷酸(adenosine

monophosphate, AMP)激活的蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)是在能量耗尽时被激活的营养感受激酶,其与 mTOR 通路的作用相反。

研究人员通过 1 型和 2 型糖尿病动物模型发现实验动物的肾小球和肾小管中 AMPK 磷酸化和活性受到显著抑制^[18]。而通过使用 AMPK 激活剂恢复 AMPK 活性后实验模型中的糖尿病肾损伤能得到明显减轻^[19]。此外在 STZ 诱导的糖尿病大鼠中,通过二甲双胍治疗能增加肾脏细胞 AMPK 磷酸化,逆转 mTOR 过度活化,并抑制肾肥大^[20]。Guo H 等^[21]发现用 AMPK 活化剂白藜芦醇治疗 STZ 诱导的糖尿病大鼠,能逆转糖尿病引发的肾脏中 AMPK 的抑制状态,并能有效减少白蛋白尿、降低血糖、减轻肾肥大和改善肾功能。这些研究表明,由 AMPK 失活导致的自噬抑制可能是 DN 的发病机制之一。

2.3 SIRT1 途径

沉默调节蛋白 1(silencing regulates protein 1, SIRT1)是一种 NAD⁺依赖性脱乙酰酶,是第二个主要的营养传感途径,对自噬起正向调节作用^[22]。

Wang X 等^[23]发现在 1 型和 2 型糖尿病动物的肾脏中, SIRT1 表达和 AMPK 一样,均受到抑制。Chuang PY 等^[24]在 DN 患者的肾小球中也观察到类似结果。Hong Q 等^[25]发现使用 SIRT1 激活剂(如白藜芦醇)治疗 1 型和 2 型糖尿病动物后,通过增加 SIRT1 活性,能明显减轻肾脏的病理损伤。还能减少白蛋白尿、改善肾小球基质的扩张和炎症、降低肾细胞凋亡细胞及缓解氧化应激^[22]。因此,与 AMPK 一样,肾脏中的 SIRT1 是具有细胞保护性的,并且 SIRT1 抑制通过负调节自噬促进 DN 中的肾损伤。

3 糖尿病肾病中自噬调节机制的其他途径

除上述营养感知途径以外,自噬还受到几种细胞内应激信号的调节,如缺氧、氧化应激和内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激。在糖尿病条件下, mTORC1 的过度活化和(或) AMPK 和 SIRT1 失活抑制肾脏中的自噬。然而,作为代偿反应,这些应激信号诱导自噬以维持细胞完整性。当这种适应性代偿反应失效时,受损的细胞器(如线粒体和 ER)可能在细胞中积聚并加速 DN 的进展。

3.1 缺氧应激、自噬和 DN

缺氧是 DN 进展期间的关键机制之一,通常归因于肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)诱导的血管收缩、高血糖诱导的红细胞损伤、一氧化氮活性降低及肾纤维化引起的肾小球和肾小管周围毛细血管稀疏所致的慢性缺血。缺氧通过缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)诱导自噬, HIF-1 α 作为缺氧最重要的转录因子之一,在细胞对缺氧的适应性反应中具有重要作用。Kraus A 等^[26]证实,在糖尿病模型的小鼠体内,大量的囊肿造成肾脏局部缺氧,缺氧又进一步通过 HIF-1 α 介导肾脏自噬的激活。

有证据表明, 缺氧可能导致肾小管细胞线粒体功能受损, 糖尿病大鼠肾脏显示线粒体解耦联增加, 致使氧气消耗增加, 最终导致组织中可用的氧气减少^[27]。因此, 缺氧诱导的线粒体功能障碍和活性氧(reactive oxygen specie, ROS)的细胞内积累可能有助于糖尿病引起的肾损伤发展。自噬的作用可能是去除受损的线粒体并减少 ROS, 从而降低由缺氧引起的肾组织损伤^[28]。

3.2 氧化应激、自噬和 DN

ROS 通常是由线粒体的呼吸作用和氧化还原酶在各种代谢途径中产生的^[29]。过量的 ROS 会造成细胞损伤, 但通常情况下, ROS 可以被机体内的防御系统(即细胞释放的一系列抗氧化酶)清除从而稳定细胞功能。当 ROS 的产生和抗氧化防御系统之间不平衡时就会造成氧化应激。糖尿病情况下, 高血糖进一步加强肾脏中 ROS 的产生^[30]。

有研究提出糖尿病肾脏中线粒体存在明显肿胀及嵴结构崩解等异常形态。而自噬能通过清除这些受损线粒体, 从而减少 ROS 的产生并恢复体内平衡^[31]。因此, ROS 产生增加介导的自噬, 可能是对细胞应激的一种适应性反应, 而自噬导致 ROS 的减少又能反过来保护糖尿病条件下肾脏结构和功能^[32]。

3.3 内质网应激、自噬和 DN

内质网(endoplasmic reticulum, ER)不仅涉及蛋白质的合成、正确折叠和组装的成熟过程, 还是自噬分离膜的主要来源。错误折叠的蛋白质在内质网中积累诱导了未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR), 这是内质网应激的主要途径^[33]。有报道称, UPR 相关蛋白、蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(protein kinase RNA like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和活化转录因子-6(activated transcription factor-6, ATF6)可诱导自噬, 而肌醇需要酶 1(inositol requires enzyme 1, IRE1)则可负向调控自噬^[34]。

研究发现高葡萄糖环境能诱导足细胞和肾小管上皮细胞的 ER 应激和 UPR 及细胞凋亡^[35]。在患有 DN 和蛋白尿的患者肾脏活检中观察到参与 ER 应激的基因在肾小管表达增加^[36]。最近的研究表明, 增强蛋白质折叠的化学伴侣蛋白可以通过减少 ER 应激来减轻糖尿病的肾脏损伤, 这种效应可能是通过恢复有缺陷的自噬来介导的。Cao AL 等^[37]发现牛磺熊去氧胆酸(tauro ursodesoxy cholic acid, TUDCA)可以通过阻断 ER 应激介导的凋亡途径来预防晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)诱导的足细胞凋亡, 还能减少白蛋白尿, 减少足细胞和肾小球损伤并恢复糖尿病小鼠的自噬活性。

4 糖尿病肾病中肾脏靶细胞的自噬

越来越多的证据强调自噬在维持肾脏稳态和疾病发病机制中的重要性^[38-39]。然而, 自噬在肾脏功能和病理中的机制

仍不清楚。自噬的调控和功能可能与高度特化的细胞类型, 如作为糖尿病肾损伤的主要靶细胞足细胞、参与肾小球滤过功能的肾小球系膜细胞、内皮细胞、肾小管上皮细胞等, 以及周围的环境有关。Yao Y 等^[40]发现非糖尿病小鼠足细胞特异性缺失 mTORC1 会导致蛋白尿和进行性肾小球硬化等 DN 病理表现。Kim SI 等^[41]发现自噬通过促进细胞内 I 型胶原的降解, 负向调控系膜细胞细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的产生。Yan Q 等^[42]提出自噬减少肾小管上皮细胞的脂质积累从而减轻 DN 的肾脏纤维化。Lenoir O 等^[43]在对内皮细胞特异性 Atg5 敲除小鼠的研究中, 证实了肾小球内皮细胞自噬在 DN 中作用的直接证据。这些结果表明, 高糖环境通过不同的途径抑制肾脏靶细胞的自噬活性, 可能参与了 DN 的发生发展过程。

5 参与自噬途径的靶向治疗

靶向治疗参与自噬途径的各种组分可能成为 DN 临床治疗的新型策略。前期研究提出抑制 mTOR 途径是改善糖尿病肾损伤的重要靶点^[44]。然而, 虽然抑制 mTORC1 能激活自噬, 短期内对肾脏能起到有效的保护作用, 但长期受抑制的 mTORC1 可能是有害的。有报道称长期使用雷帕霉素会加剧肾小球的损伤, 加重蛋白尿^[45]。用活化剂如白藜芦醇、二甲双胍靶向 AMPK 和 SIRT1 也正在探索中。AMPK 和 SIRT1 都是自噬的正调节因子。AMPK 还可以与 mTORC1 信号传导交叉并通过抑制 mTORC1 活性诱导自噬。因此, mTORC1 和 AMPK 之间的平衡对于自噬的调控至关重要, 并且 AMPK 活化可以看作恢复 DN 自噬活性的目标。

白藜芦醇是红葡萄酒中发现的天然多酚化合物。研究表明其在糖尿病并发的心血管和肾脏疾病中具有潜在保护作用。白藜芦醇是 SIRT1 和 AMPK 途径的正向调控自噬激活剂, 并且还具有清除 ROS 的强效抗氧化特性。然而, 白藜芦醇的有益作用一直存在争议^[46]。另外, 使用化学伴侣蛋白(如 TUDCA), 通过增强 ER 蛋白折叠能力从而减少 ER 应激和恢复自噬活性的原理, 也可以成为减轻糖尿病肾损伤的潜在治疗靶点^[47]。

6 讨论

目前, 尽管临床上已有多种强化治疗方案, 但糖尿病的发病率仍逐年上升。近年来, 为寻找防治 DN 的新方法, 越来越多的研究涉及 DN 发生发展的分子机制。自噬作为机体的一种防御机制, 参与糖尿病肾病中多种靶细胞损害的调控, 并能有效减轻糖尿病肾病的病理表现。本综述提供了有关自噬在 DN 发病机制中的作用及有助于糖尿病肾脏自噬调节的潜在机制的见解, 但是自噬在 DN 的发生发展中究竟起着什么样的作用, 目前尚未取得广泛、一致的意见, 还无足够证

据证明二者之间的关系。

综上所述,自噬功能受损可能与糖尿病肾病的进展密切相关,故而激活自噬可能成为糖尿病肾病的潜在疗法,且目前已发现了多种能够激活自噬的药物。但仍有几个主要问题有待解决:

第一,自噬在糖尿病发展中的作用仍在争论中。有研究提出,胰 β 细胞特异性自噬缺失的小鼠能加强葡萄糖不耐症^[48-49],而另有报告发现自噬活化亦能促进 β 细胞凋亡^[50]。最近的研究表明,抑制脂肪组织和肝脏组织的自噬基因能防止高脂饮食诱导的肥胖发展及肝细胞衰老^[51-52]。因此,自噬激活是否在糖尿病疾病的所有阶段(从糖尿病的发病到糖尿病并发症的进展过程)都显示出对健康有益的效果尚不清楚。

第二,过去十年的研究发现,自噬缺陷和癌症发展之间存在一定联系,为自噬作为肿瘤抑制途径的概念提供了有力的支持^[53]。另有研究表明,自噬的遗传或药理学抑制增强了癌症化疗药物的细胞毒性^[54]。由于糖尿病患者的恶性疾病发病率较高,因此需要进一步探究自噬在癌症生物学中的致病和治疗作用。

第三,目前还没有研发出能检测人类肾脏自噬活动的有效仪器,迫切需要发现用血清和(或)尿液样品进行自噬活性的生物标志物鉴定方案,以及研制既能激活自噬又没有不良反应的药物。

克服上述问题后,自噬调节可能是糖尿病肾病的有效治疗靶点。希望本综述能对研究自噬和糖尿病肾病的学者有所帮助,也为糖尿病肾病的临床诊断及药物治疗提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] Tong L, Adler SG. Diabetic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(2): 335-338.
- [2] Ravanan P, Srikanth IF, Talwar P. Autophagy: the spotlight for cellular stress responses[J]. Life Sci, 2017, 188: 53-67.
- [3] Cheng Z. The FoxO - autophagy axis in health and disease[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(9): 658-671.
- [4] De Zeeuw D, de Zeeuw D, de Zeeuw D, et al. Autophagy in renal diseases[J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31(5): 737-752.
- [5] Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. Regulating autophagy as a therapeutic target for diabetic nephropathy[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(7): 53.
- [6] Zhou D, Zhou M, Wang Z, et al. Progranulin alleviates podocyte injury via regulating CAMKK/AMPK-mediated autophagy under diabetic conditions[J]. J Mol Med (Berl), 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00109-019-01828-3.
- [7] Kitada M, Ogura Y, Suzuki T, et al. A very-low-protein diet ameliorates advanced diabetic nephropathy through autophagy induction by suppression of the mTORC1 pathway in Wistar fatty rats, an animal model of type 2 diabetes and obesity[J]. Diabetologia, 2016, 59(6): 1307-1317.

- [8] Takahashi A, Takabatake Y, Kimura T, et al. Autophagy inhibits the accumulation of advanced glycation end products by promoting lysosomal biogenesis and function in the kidney proximal tubules[J]. Diabetes, 2017, 66(5): 1359-1372.
- [9] Zhao Y, Hu X, Liu Y, et al. ROS signaling under metabolic stress: cross-talk between AMPK and AKT pathway[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 79.
- [10] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. Cell, 2017, 169(2): 361-371.
- [11] Carling D. AMPK signalling in health and disease[J]. Curr Opin Cell Biol, 2017, 45: 31-37.
- [12] Canto C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD⁺ metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus[J]. Cell Metab, 2015, 22(1): 31-53.
- [13] Kume S, Koya D, Uzu T, et al. Role of nutrient-sensing signals in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 315494.
- [14] Lu Q, Zhou Y, Hao M, et al. The mTOR promotes oxidative stress-induced apoptosis of mesangial cells in diabetic nephropathy[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 473: 31-43.
- [15] Li Q, Zeng Y, Jiang Q, et al. Role of mTOR signaling in the regulation of high glucose induced podocyte injury[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 2495-2502.
- [16] Liu L, Yang L, Chang B, et al. The protective effects of rapamycin on cell autophagy in the renal tissues of rats with diabetic nephropathy via mTOR-S6K1-LC3II signaling pathway[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 492-497.
- [17] Kajiwar M, Masuda S. Role of mTOR inhibitors in kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6): E975.
- [18] Hou S, Zhang T, Li Y, et al. Glycyrrhizic acid prevents diabetic nephropathy by activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling in db/db mice[J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 2865912.
- [19] Hong YA, Lim JH, Kim MY, et al. Extracellular superoxide dismutase attenuates renal oxidative stress through the activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase in diabetic nephropathy[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 28(17): 1543-1561.
- [20] Habib SL, Yadav A, Kidane D, et al. Novel protective mechanism of reducing renal cell damage in diabetes: activation AMPK by AICAR increased NRF2/OGG1 proteins and reduced oxidative DNA damage[J]. Cell Cycle, 2016, 15(22): 3048-3059.
- [21] Guo H, Zhang L. Resveratrol provides benefits in mice with type II diabetes-induced chronic renal failure through AMPK signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(1): 333-341.
- [22] Wang W, Sun W, Cheng Y, et al. Role of sirtuin-1 in diabetic nephropathy[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(3): 291-309.
- [23] Wang X, Meng L, Zhao L, et al. Resveratrol ameliorates hyperglycemia-induced renal tubular oxidative stress damage via modulating the SIRT1/FOXO3a pathway[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 126: 172-181.
- [24] Chuang PY, Cai W, Li X, et al. Reduction in podocyte SIRT1 ac-

- celerates kidney injury in aging mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(3): F621–628.
- [25] Hong Q, Zhang L, Das B, et al. Increased podocyte Sirtuin-1 function attenuates diabetic kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6): 1330–1343.
- [26] Kraus A, Peters DJM, Klanke B, et al. HIF-1 α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(5): 887–899.
- [27] Czajka A, Malik AN. Hyperglycemia induced damage to mitochondrial respiration in renal mesangial and tubular cells; implications for diabetic nephropathy[J]. *Redox Biol*, 2016, 10: 100–107.
- [28] Saxena S, Mathur A, Kakkar P. Critical role of mitochondrial dysfunction and impaired mitophagy in diabetic nephropathy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19223–19236.
- [29] Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy; Is there a role for oxidative stress?[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 116: 50–63.
- [30] Thakur P, Kumar A, Kumar A. Targeting oxidative stress through antioxidants in diabetes mellitus[J]. *J Drug Target*, 2018, 26(9): 766–776.
- [31] Gao C, Chen J, Fan F, et al. RIPK2-mediated autophagy and negatively regulated ROS-NLRP3 inflammasome signaling in GMCs stimulated with high glucose[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 6207563.
- [32] Feng H, Gu J, Gou F, et al. High glucose and lipopolysaccharide prime NLRP3 inflammasome via ROS/TXNIP pathway in mesangial cells[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 6973175.
- [33] Hetz C, Papa FR. The unfolded protein response and cell fate control[J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 169–181.
- [34] Koh JH, Wang L, Beaudoin-Chabot C, et al. Lipid bilayer stress-activated IRE-1 modulates autophagy during endoplasmic reticulum stress[J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(22): jcs217992.
- [35] Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(11): 681–696.
- [36] Chen YY, Peng XF, Liu GY, et al. Protein arginine methyltransferase-1 induces ER stress and epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells and contributes to diabetic nephropathy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(10): 2563–2575.
- [37] Cao AL, Wang L, Chen X, et al. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(6): 610–622.
- [38] Ding Y, Choi ME. Autophagy in diabetic nephropathy[J]. *J Endocrinol*, 2015, 224(1): R15–30.
- [39] Kume S, Yamahara K, Yasuda M, et al. Autophagy: emerging therapeutic target for diabetic nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2014, 34(1): 9–16.
- [40] Yao Y, Wang J, Yoshida S, et al. Role of regulator in the regulation of mechanistic target of rapamycin signaling in podocytes and glomerular function[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12): 3653–3665.
- [41] Kim SI, Na HJ, Ding Y, et al. Autophagy promotes intracellular degradation of type I collagen induced by transforming growth factor (TGF)- β 1[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(15): 11677–11688.
- [42] Yan Q, Song Y, Zhang L, et al. Autophagy activation contributes to lipid accumulation in tubular epithelial cells during kidney fibrosis[J]. *Cell Death Discov*, 2018, 4: 2.
- [43] Lenoir O, Jasiek M, Hénique C, et al. Endothelial cell and podocyte autophagy synergistically protect from diabetes-induced glomerulosclerosis[J]. *Autophagy*, 2015, 11(7): 1130–1145.
- [44] Blagosklonny MV. Fasting and rapamycin; diabetes versus benevolent glucose intolerance[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 607.
- [45] Yao Y, Inoki K. The role of mTOR in maintenance of glomerular epithelial cells[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(1): 28–34.
- [46] Den Hartogh DJ, Tsiani E. Health benefits of resveratrol in kidney disease; evidence from *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 16–24.
- [47] Zhang J, Fan Y, Zeng C, et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates renal tubular injury in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2016, 8(10): E589.
- [48] Sheng Q, Xiao X, Prasadan K, et al. Autophagy protects pancreatic beta cell mass and function in the setting of a high-fat and high-glucose diet[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16348.
- [49] Lee Y, Kim J, Park K, et al. β -cell autophagy: mechanism and role in β -cell dysfunction[J]. *Mol Metab*, 2019, 27S: 92–103.
- [50] Watada H, Fujitani Y. Minireview: autophagy in pancreatic β -cells and its implication in diabetes[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(3): 338–348.
- [51] Ro SH, Jang Y, Bae J, et al. Autophagy in adipocyte browning: emerging drug target for intervention in obesity[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 22.
- [52] Schneider JL, Villarroya J, Diaz-Carretero A, et al. Loss of hepatic chaperone-mediated autophagy accelerates proteostasis failure in aging[J]. *Aging Cell*, 2015, 14(2): 249–264.
- [53] Mowers EE, Sharifi MN, Macleod KF. Functions of autophagy in the tumor microenvironment and cancer metastasis[J]. *FEBS J*, 2018, 285(10): 1751–1766.
- [54] Gao L, Jauregui CE, Teng Y. Targeting autophagy as a strategy for drug discovery and therapeutic modulation[J]. *Future Med Chem*, 2017, 9(3): 335–345.

(责任编辑:唐秋姗)