

• 综 述 •

从调节线粒体自噬角度探讨消渴病滋阴清热治法的科学内涵*

原恩泽¹, 辛晓驰¹, 韩 雪¹, 赵 杰², 温伟波^{2△}

(1. 云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明 650021;

2. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021)

摘要: 线粒体是进行三羧酸循环产生三磷酸腺苷(ATP)的主要场所,为生命活动提供能量。线粒体自噬指细胞通过自吞噬作用,选择性清除受损和冗余的线粒体,以维持细胞中线粒体质量和数量的稳定的一种保护机制。许多研究证实,线粒体功能失常引起的胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足,直接参与了 2 型糖尿病(T2DM)的发生发展。阴虚燥热是消渴病的核心病机,其对应治法为滋阴清热,研究该治法的生物学实质,是客观了解 T2DM 中医微观辨证论治的关键一步。本文总结整理了线粒体自噬与 T2DM 的关系,并对线粒体自噬与消渴病滋阴清热治法的相关性进行综述。

关键词: 2 型糖尿病;线粒体自噬;滋阴清热

中图分类号: R363

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2022)03-0090-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2022.03.015

The Scientific Connotation of Nourishing Yin and Clearing Heat in Treating Diabetes Based on the Perspective of Regulating Mitophagy

YUAN Enze¹, XIN Xiaochi¹, HAN Xue¹, ZHAO Jie², WEN Weibo²

(1. The First Clinical Medical School, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China;

2. The First Affiliated Hospital, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: Mitochondria are the main organelle for the tricarboxylic acid cycle to produce adenosine triphosphate (ATP), which provides energy for life activities. Mitophagy is a protective Mechanism by which cells selectively remove damaged and redundant mitochondria through autophagy to maintain the stability of mitochondrial quality and quantity. Many researches have confirmed that insulin resistance and insufficient insulin secretion caused by mitochondrial dysfunction are closely related to the occurrence and development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Yin deficiency and dry heat is the central pathogenesis of diabetes, and nourishing Yin and clearing heat are the main treatment. The biological essence of the treatment is a key step to objectively understand the microscopic syndrome differentiation and treatment of T2DM in traditional Chinese medicine. In this article, the relationship between mitochondrial autophagy and T2DM was summarized, and the relationship between mitophagy and treatment of relieving T2DM and nourishing Yin and clearing heat was reviewed.

KEY WORDS: type 2 diabetes mellitus; mitophagy; nourishing Yin and clearing heat

基于《素问·奇病论》“此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”的论述,现代中医学将糖尿病归为消渴^[1],根据致病因果关系,认为内热伤及本阴,故根

本病机以阴虚为本,燥热为标^[2-3]。随着科技发展,中医微观辨证论治为中医药现代化起着推动作用^[4]。消渴病为脾胃运化失常所酿生疾病,线粒体为能量代谢的微观细胞器,本文通过介绍线粒体自噬的启动途径和

收稿日期: 2022-03-18

* 基金项目: 云南省生物医药重大科技专项(2019ZF005);云南省应用基础研究专项(202101AT070246)

第一作者简介: 原恩泽(1993-),男,在读硕士研究生,研究方向:中医内分泌代谢性疾病。

△通信作者: 温伟波, E-mail: 850923441@qq.com

过程,以及线粒体自噬和2型糖尿病(T2DM)的关系,探讨消渴病滋阴清热治法的科学内涵,以期为研究中医微观辨证论治消渴病提供理论依据和研究方向。

1 线粒体自噬过程

线粒体是细胞中产能的主要细胞器,在ATP生产、磷脂合成和运输等能量代谢过程中发挥作用。线粒体的质量和数量是否处于稳态维持对能量代谢至关重要。线粒体自噬作为一种选择性细胞自噬机制,可以将细胞中受损或过剩线粒体清除,从而维持线粒体数量 and 功能的稳态^[5-6]。当机体处于T2DM时,高血糖使线粒体三羧酸代谢超负荷,导致活性氧簇(ROS)生成过量,损伤线粒体,并引起线粒体内膜电位降低,触发线粒体自噬反应^[7]。目前发现在哺乳动物细胞中,线粒体自噬主要通过PINK1/Parkin、FUDNC1、BNIP3/NIX 3种途径启动^[8-9]。受损或冗余线粒体被标记后,在微管相关蛋白轻链3(LC3)及其互作结构域(LIR)作用。经标记的线粒体聚集至双层自噬囊泡,通过包裹、融合、吞噬的一系列过程,最后在自噬体内被水解^[10-12]。以上3种自噬途径可分为泛素介导(PINK1/Parkin)和受体介导(BNIP3/NIX、FUDNC1)的线粒体自噬。

1.1 PINK1/Parkin PINK1/Parkin是目前关注度较高的线粒体自噬通路。当氧化应激造成线粒体损伤时,通过降低线粒体膜电位激活线粒体自噬。原本通过线粒体外膜转位酶(TOM)进入线粒体,在线粒体内膜降解的PINK1,被锚定在线粒体外膜上并富集,通过启动自我磷酸化并招募Parkin,将Parkin上的Ser65磷酸化激活^[13],随着Parkin水平降低和凋亡相关蛋白Bax/Bcl-2的激活,将外膜上的电压依赖性阴离子通道蛋白1(VDAC1)与线粒体融合蛋白1(Mfn1)、线粒体融合蛋白2(Mfn2)泛素化,然后在P62蛋白等含有的泛素结合结构域的底物作用下,启动最后的吞噬降解过程^[14-15]。

1.2 BNIP3/NIX BNIP3与NIX是位于线粒体外膜,表现出同源性的线粒体自噬受体^[16-17]。与C端跨膜区吻合后锚定在线粒体外膜上,经位于N端的LIR结构与LC3发生协同作用以介导线粒体自噬的发生^[18-19]。不同的是BNIP3在LIR基序附近Ser17和Ser24的磷酸化对BNIP3-LC3的结合发挥作用^[20];LIR基序附近的两个串联丝氨酸残基Ser34和Ser35的磷酸化可稳定NIX-LC3相互作用并促进线粒体自噬^[21]。

1.3 FUDNC1 FUDNC1是线粒体外膜上的蛋白,具有位于N端的典型LIR结构。在缺氧状态下,可与LC3结合进而激活线粒体自噬^[22]。研究发现^[22-23],FUDNC1介导的线粒体自噬通过位于LIR基序附近的Ser13和Tyr18残基的磷酸化和去磷酸化来调节;并证实了缺氧状态对FUDNC1途径线粒体自噬的促进作用:供氧正常时,位于LIR基序附近的Ser13及Tyr18磷酸化,FUDNC1与LC3无法正常结合;缺氧状态下,介导Tyr18磷酸化的Src蛋白激酶失活,无法磷酸化,FUDNC1-LC3相互作用稳定,使线粒体自噬正常启动;线粒体丝氨酸/苏氨酸磷酸酶PGAM5通过去磷酸化Ser13以增强FUDNC1-LC3相互作用,从而促进线粒体吞噬。

2 线粒体自噬失衡与T2DM胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是T2DM的始动因素之一,在T2DM病程中均有不同程度的胰岛素抵抗。在胰岛素信号传导通路中,胰岛素靶组织中的胰岛素受体(InsR)与胰岛素受体底物(IRS)发挥着重要作用^[24]。Mahadev等^[25]指出,ROS可以调控胰岛素的信号传导,且这种作用具有双向性。当胰岛素发挥作用时,机体通过NADPH氧化酶依赖机制快速产生微量的ROS作为第二信使,将蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP1B)氧化并失活,来增强胰岛素的作用^[26-27]。然而长期高血糖引起的氧化应激损伤产生了过量的ROS,使InsR和IRS蛋白发生丝氨酸磷酸化,过度的丝氨酸磷酸化导致胰岛素信号传导出现异常^[28],从而发生胰岛素抵抗^[29]。可见,ROS产出过多会影响胰岛素信号的正常传导,诱发胰岛素抵抗。线粒体自噬通过靶向性的清除受损或多余的线粒体、促进线粒体更新,使线粒体的质量和数量维持于适当水平,限制ROS的过量积累^[30]。以此调控胰岛素信号传导并改善胰岛素抵抗^[31]。

3 线粒体自噬失衡与T2DM胰岛β细胞功能紊乱

T2DM发病的另一个重要因素就是胰岛β细胞的数量减少或功能衰退。高血糖引起的氧化应激反应会使线粒体的负担加重,ROS的产出增加,引起线粒体功能和结构改变^[32]。由于超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)等抗氧化剂的保有量较低,致使胰腺抗氧化应激能力较弱^[33-34]。动物实验研究发现,氧化应激使p53蛋白在胰岛β细胞的胞浆中聚积,使Parkin信号传导功能被抑制,导致胰岛β细胞线粒体自噬的能力降低,影响胰岛β细胞分泌胰岛素的功能^[35]。

当线粒体自噬功能障碍出现过剩堆积时,线粒体外膜上的 VDAC1 可通过介导细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 进入细胞质,促进线粒体途径的细胞凋亡^[36-37]。此外,胰十二指肠同源盒因子 1(PDX-1)的核质易位会被过量的 ROS 阻断,导致线粒体能量代谢障碍,胰岛素合成减少^[38]。

综上所述,线粒体自噬一方面可以通过调控胰岛素信号传导,改善胰岛素抵抗。另一方面可以通过对线粒体质量控制,调整胰岛 β 细胞能量代谢,改善氧化应激损伤,减少线粒体途径的细胞凋亡,保护胰岛 β 细胞结构和功能不被破坏。

4 滋阴清热与消渴

中医认为消渴病是由于过食肥甘厚味,积聚不化所致。肥甘为湿邪,过食伤脾胃,积聚不化,蕴生热邪,损伤津液,发为消渴^[39-40]。其病机主要为阴液亏损,燥热内伤。由于阴阳互根互化,所以阴伤不能制热而热愈盛,热盛伤阴而阴愈虚^[41]。王兴欣等^[42]通过分析 835 篇文献中的 171 条处方发现以滋阴清热为主的山药、生地黄、葛根、天花粉,为处方中出现频次最高的药物,可见滋阴清热法在消渴病的治疗中占主导地位。

消渴发病源头在脾胃燥热内蕴,阴津损伤,以致不能运化。许多学者研究发现^[43-47],线粒体功能与中医脾胃功能有密切的联系:线粒体通过三羧酸循环将糖类、脂质、蛋白质为主的营养物质转化为 ATP,为细胞的生理活动供能,维持人体的正常生命活动。中医认为脾主运化,即脾可将饮食物(营养物质)转化为水谷精微(ATP),散布到全身,营养全身,以为生理活动之资。并且实验证实,中医补脾法可改善线粒体功能^[48-49]。

基于脾胃功能与线粒体的关系,可以认为通过滋阴清热法改善脾胃运化功能,以治疗消渴,与调控线粒体自噬,改善线粒体功能,以治疗 T2DM 是有密切关联的。

5 滋阴清热与线粒体自噬

根据消渴病的病机特点和核心治法,作者发现目前研究中药复方改善线粒体自噬治疗消渴的研究,均以滋阴清热治法为主。

许强^[50]发现以逐瘀泻热,滋阴清热为主的降糖三黄片(桃仁、桂枝、大黄、芒硝、黄芪片、麦冬、生地黄、玄参、炙甘草)通过 PINK1/Parkin 通路对胰腺线粒体自噬的调控作用来改善胰岛 β 细胞功能。

津力达颗粒(人参、黄精、苍术、苦参、麦冬、地黄、制何首乌、山茱萸、茯苓、佩兰、黄连、知母、淫羊藿、丹参、葛根、荔枝核、地骨皮),联合通心络胶囊(人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香、酸枣仁、冰片)和健脾消渴方(黄芪、天花粉、黄连、生地黄、佩兰、川牛膝)可通过激活胰岛 β 细胞自噬,减轻胰岛 β 细胞中线粒体损伤,改善胰岛 β 细胞结构及功能来治疗 T2DM^[51-52]。

研究显示^[53]在荷叶、蒲黄等治疗消渴的药物中,均含有山柰酚,山柰酚可改善胰岛 β 细胞线粒体自噬,地骨皮也具有同样的调控作用^[54]。亚麻籽油可以经 FUNDC1 通路激活线粒体自噬,改善肝脏胰岛素抵抗及脂质积累^[55]。虎杖苷可通过调控线粒体自噬,改善肝脏胰岛素抵抗^[56]。

通过以上研究可以发现,滋阴清热作为消渴病的主要治法,是有临床实践基础的;线粒体自噬的动物实验也证实,以滋阴清热为主要治法的方剂或中药可以通过调控线粒体自噬治疗消渴。因此作者认为“滋阴清热-线粒体自噬-消渴病”存在密切关联,线粒体自噬是滋阴清热治法发挥治疗作用的重要途径。

6 结语展望

综上所述,以滋阴清热为主的中药及复方可以通过调控线粒体自噬治疗 T2DM。这为未来研究中医中药治疗 T2DM 提供了新的思路,为完善中医的微观辨证论治提供了理论依据和研究方向。但是,目前中医药干预线粒体自噬治疗 T2DM 的研究方才兴起,尚且存在一些问题:1) 线粒体自噬的研究尚处于探索阶段,许多中药及复方启动线粒体自噬的通路尚未明确;2) 在 T2DM 的治疗中,除滋阴清热法外,是否存在别的治法可以调控线粒体自噬;3) 对实验动物进行消渴病阴虚燥热证造模的研究比较少,缺少针对性的实验研究。

随着研究的深入和科研技术的发展,相信以上问题会被逐步解决,从而推动中医以微观辨证论治为切入点,推进中医药的现代化,为中医治疗 T2DM 提供更可靠的解决方案。

参考文献:

- [1] 栗明,杨珊娜,王华宇,等. 消渴源流初探[J]. 中医药学报, 2016,44(2):125-127.
- [2] 薛泰骑,王世东,陈小愚,等. 吕仁和分期辨治糖尿病经验

- 阐介[J]. 中医杂志, 2022, 63(5): 412–415.
- [3] 涂家荣, 陈岳祺. 2型糖尿病中医辨证分型研究[J]. 云南中医学院学报, 2012, 35(5): 41–45.
- [4] 徐云浩, 王洋, 陶文娟, 等. 中医辨证的象思维属性及对微观辨证的指导价值[J]. 中医杂志, 2022, 63(10): 901–904.
- [5] SPINELLI J B, HAIGIS M C. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(7): 745–754.
- [6] PICKLES S, VIGIÉ P, YOULE R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance[J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170–R185.
- [7] WONG H S, DIGHE P A, MEZERA V, et al. Production of superoxide and hydrogen peroxide from specific mitochondrial sites under different bioenergetic conditions[J]. *Biol Chem*, 2017, 292(41): 16804–16809.
- [8] 马洪月, 宋琳, 朴钟源, 等. 线粒体自噬在临床疾病中的作用及中药对其影响的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 250–257.
- [9] 马穰桂, 夏志, 尚画雨. 线粒体自噬相关受体蛋白研究进展[J]. 生理学报, 2021, 73(6): 1025–1034.
- [10] SPRINGER M Z, MACLEOD K F. In brief: mitophagy: mechanisms and role in human disease[J]. *Pathol*, 2016, 240(3): 253–255.
- [11] ŠPRUNG M, DIKIC I, NOVAK I. Flow cytometer monitoring of bnip 3- and bnip3L/nix-dependent mitophagy[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1759: 105–110.
- [12] ROPERTO S, FALCO F D, PERILLO A, et al. Mitophagy mediated by BNIP3 and BNIP3L/NIX in urothelial cells of the urinary bladder of cattle harbouring bovine papillomavirus infection[J]. *Vet Microbiol*, 2019, 236: 110–118.
- [13] KONDAPALLI C, KAZLAUSKAITE A, ZHANG N, et al. PINK1 is activated by mitochondrial membrane potential depolarization and stimulates Parkin E3 ligase activity by phosphorylating Serine 65[J]. *Open Biol*, 2012, 2(5): 120080.
- [14] 郎秀娟, 王燕. PINK1/parkin 通路调控线粒体自噬机制的研究进展[J]. 微生物与感染, 2018, 13(2): 102–106.
- [15] 彭鑫, 樊攀, 吴小涛, 等. 线粒体形态改变及 pink1/parkin 通路参与线粒体自噬的研究进展[J]. 现代医学, 2019, 47(4): 483–487.
- [16] MATSUSHIMA M, FUJIWARA T, TAKAHASHI E, et al. Isolation, mapping, and functional analysis of a novel human cDNA (BNIP3L) encoding a protein homologous to human NIP3[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21(3): 230–235.
- [17] CHEN G, CIZEAU J, VELDE C V, et al. Nix and Nip3 form a subfamily of pro-apoptotic mitochondrial proteins[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(1): 7–10.
- [18] MARINKOVIC M, ŠPRUNG M, NOVAK I. Dimerization of mitophagy receptor BNIP3L/NIX is essential for recruitment of autophagic machinery[J]. *Autophagy*, 2020, 17(5): 1–12.
- [19] HANNA R A, QUINSAY M N, OROGO A M, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23): 19094–19104.
- [20] ZHU Y, MASSEN S, TERENCE M, et al. Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of Bnip 3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2): 1099–1113.
- [21] ROGOV V V, SUZUKI H, MARINKOVIĆ M, et al. Phosphorylation of the mitochondrial autophagy receptor Nix enhances its interaction with LC3 proteins[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1131.
- [22] LIU L, FENG D, CHEN G, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(2): 177–185.
- [23] CHEN G, HAN Z, FENG D, et al. A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(3): 362–377.
- [24] 李佳欣, 陈思琦, 葛鹏玲. 2型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(12): 94–97.
- [25] MAHADEV K, MOTOSHIMA H, WU X, et al. The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H₂O₂ and plays an integral role in insulin signal transduction[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(5): 1844–1854.
- [26] 于婷, 李雷, 许飞, 等. Nox4 在糖尿病及慢性并发症中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(10): 2016–2022, 2028.
- [27] 郭振, 樊迪, 唐其柱. 活性氧在糖尿病心肌病中的作用机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(12): 1294–1298.
- [28] 李骞, 张娜, 徐天瑞, 等. 胰岛素受体底物蛋白家族的结构与功能研究进展[J]. 生理科学进展, 2021, 52(1): 65–71.

- [29] RAQHEB R, SHANAB G M L, MEDHAT A M, et al. Free fatty acid-induced muscle insulin resistance and glucose uptake dysfunction: evidence for PKC activation and oxidative stress-activated signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389(2): 211-216.
- [30] BIN-UMER M A, MCLAUGHLIN J E, BUTTERLY M S, et al. Elimination of damaged mitochondria through mitophagy reduces mitochondrial oxidative stress and increases tolerance to trichothecenes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(32): 11798-11803.
- [31] WEI X, QI Y, ZHANG X, et al. Cadmium induces mitophagy through ROS-mediated PINK1/Parkin pathway [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2014, 24(7): 504-511.
- [32] DREWS G, KRIPPEIT-DREWS P, DÜFER M. Oxidative stress and beta-cell dysfunction [J]. *Pflugers Arch-Eur J Physiol*, 2010, 460(4): 703-718.
- [33] LI N, FRIGERIO F, MAECHLER P. The sensitivity of pancreatic β -cells to mitochondrial injuries triggered by lipotoxicity and oxidative stress [J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(Pt 5): 930-934.
- [34] PARNIS J, RUTTER G A. Contributions of Mitochondrial Dysfunction to β Cell Failure in Diabetes Mellitus. In: MORIO B, PÉNICAUD L, RIGOLET M. *Mitochondria in Obesity and Type 2 Diabetes* [M]. Academic Press, Cambridge MA USA, 2019, Chapter 9: 217-243.
- [35] HOSHINO A, ARIYOSHI M, OKAWA Y, et al. Inhibition of p53 preserves Parkin-mediated mitophagy and pancreatic β -cell function in diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(8): 3116-3121.
- [36] SHIMIZU S, NARITA M, TSUJIMOTO Y. Correction: Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC [J]. *Nature*, 1999, 399(6735): 483-487.
- [37] KOYA R C, FUJITA H, SHIMIZU S, et al. Gelsolin inhibits apoptosis by blocking mitochondrial membrane potential loss and cytochrome c release [J]. *Biol Chem*, 2000, 275(20): 15343-15349.
- [38] KAJIMOTO Y, KANETO H. Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1011: 168-176.
- [39] 刘天宇, 杨宇峰, 石岩. 从脾论治 2 型糖尿病的近代研究进展 [J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(6): 79-81.
- [40] 梁迪赛, 徐业, 石现州, 等. 糖尿病与中医消渴病的比较研究 [J]. *云南中医学院学报*, 2006, 29(1): 7-9, 16.
- [41] 庞国明, 王凯锋, 谢卫平, 等. 中医药治疗 2 型糖尿病临床研究进展 [J]. *光明中医*, 2020, 35(21): 3481-3484.
- [42] 王兴欣, 王晓, 赵娟娟, 等. 中医药治疗二型糖尿病医案组方规律分析 [J]. *中央民族大学学报 (自然科学版)*, 2022, 31(2): 67-74.
- [43] 陈莱, 杨俊超, 文颖娟. 基于脾-线粒体质量控制相关性论述 2 型糖尿病的发病机制 [J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(23): 192-193.
- [44] 郭倩, 万生芳, 何蕴良, 等. 基于“脾藏营”理论探讨健脾助运法干预糖尿病胃轻瘫线粒体应激研究 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(2): 223-226.
- [45] 郭艺娟. 糖尿病视网膜病变之氧化应激-线粒体-脾的关系探析 [J]. *光明中医*, 2015, 30(2): 224-226.
- [46] 王钰, 武玉, 王琪格, 等. 探讨脾与线粒体科学内涵的中医文献评析 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(6): 1535-1538.
- [47] 侯丽颖, 刘友章, 贺松其, 等. 中医脾与线粒体功能的相关性探讨 [J]. *上海中医药杂志*, 2008, 18(7): 3-4.
- [48] 胡齐, 孙莹, 宋雅芳, 等. 四君子汤对脾虚大鼠线粒体氧化损伤及能量代谢的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8): 1972-1976.
- [49] 费文婷, 侯燕, 王玉杰, 等. 玛咖性温健脾及对脾虚小鼠线粒体能量代谢酶的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(7): 559-566.
- [50] 许强. 降糖三黄片对 db/db 小鼠胰腺自噬 PINK1/Parkin 通路的调控作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [51] 孙颖, 金鑫, 郭勇英, 等. 津力达颗粒联合通心络胶囊对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织自噬的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(23): 92-96.
- [52] 周洁, 徐云生, 李捷, 等. 健脾消渴方调控自噬改善 2 型糖尿病大鼠胰岛功能的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 4556-4560.
- [53] VARSHNEY R, GUPTA S, ROY P. Cytoprotective effect of kaempferol against palmitic acid-induced pancreatic β -cell death through modulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 448(17): 1-20.
- [54] WANG D, YE Z. Cortex lycii radices extracts protect pancreatic beta cells under high glucose conditions [J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(6): 591-595.
- [55] YU W, XU M, ZHANG T, et al. Mst1 promotes cardiac ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ERK-CREB pathway and repressing FUNDC1-mediated mitophagy [J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(1): 113-127.
- [56] 邓艳, 刘洪, 吴新玉, 等. 虎杖苷的保肝作用研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(9): 136-140.