

基于线粒体质量控制探讨中医药治疗 糖尿病周围神经病变的研究进展

黄苏苏¹, 刘汉宇², 王雪茹², 袁久术², 杜联^{1*}

(1. 成都中医药大学基础医学院, 成都 611100; 2. 成都中医药大学临床医学院, 成都 610036)

[摘要] 糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病累及周围神经系统损伤的神经退行性疾病,以轴突变性坏死、雪旺细胞凋亡、神经髓鞘脱失为主要病理特征,其发病率高,是导致糖尿病患者致残的主要原因。目前DPN的发病机制可能与氧化应激、炎症反应、代谢异常、微循环障碍等相关。现代医学对DPN的治疗主要从控制血糖、营养神经、改善微循环等方面入手,仅能缓解患者的临床症状,难以根本上改善周围神经的病理损伤。线粒体质量控制是指能够维持线粒体形态、功能稳态的生理机制,包括线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体氧化应激和线粒体自噬等方面,其异常变化均可能对周围神经造成损伤。经查阅文献后发现,中医药可改善DPN线粒体生物发生水平低下、维持线粒体动力学平衡、抑制线粒体氧化应激和线粒体自噬,延缓雪旺细胞凋亡及神经轴突损伤,对DPN的治疗具有明显效果。随着研究的深入,线粒体质量控制可能成为抗DPN新药的潜在靶点之一,故该文基于线粒体质量控制的4个方面对中医药治疗DPN的研究进展进行梳理,以期发掘新药提供理论研究基础。

[关键词] 糖尿病周围神经病变(DPN); 中医药(TCM); 线粒体质量控制; 生物发生; 动力学; 氧化应激; 自噬

[中图分类号] R24;R28;R587.1;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)01-0255-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231165

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230607.1652.007>

[网络出版日期] 2023-06-08 15:38:58

Treatment of Traditional Chinese Medicine for Diabetic Peripheral Neuropathy Based on Mitochondrial Quality Control: A Review

HUANG Susu¹, LIU Hanyu², WANG Xueru², YUAN Jiushu², DU Lian^{1*}

(1. College of Basic Medicine, Chengdu University of

Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611100, China;

2. College of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu 610036, China)

[Abstract] Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is a neurodegenerative disease of diabetes mellitus involving peripheral nervous system damage, which is characterized by axonal degenerative necrosis, Schwann cell apoptosis and demyelination of nerve myelin sheath as the main pathological features, this disease is highly prevalent and is a major cause of disability in diabetic patients. Currently, the pathogenesis of DPN may be related to oxidative stress, inflammatory response, metabolic abnormality, and microcirculation disorder. The treatment of DPN in modern medicine mainly starts from controlling blood glucose, nourishing nerves and improving microcirculation, which can only alleviate the clinical symptoms of patients, and it is difficult to fundamentally improve the pathological damage of peripheral nerves. Mitochondrial quality control refers to the

[收稿日期] 2023-04-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973585)

[第一作者] 黄苏苏,在读硕士,从事中医药防治内分泌代谢性疾病研究,E-mail:1466468176@qq.com

[通信作者] * 杜联,教授,硕士生导师,从事中西医结合及中医药防治内分泌代谢性疾病的基础与临床研究,E-mail:dulian@cdutcm.edu.cn

physiological mechanisms that can maintain the morphology and functional homeostasis of mitochondria, including mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, mitochondrial oxidative stress and mitochondrial autophagy, and abnormal changes of which may cause damage to peripheral nerves. After reviewing the literature, it was found that traditional Chinese medicine (TCM) can improve the low level of mitochondrial biogenesis in DPN, maintain the balance of mitochondrial dynamics, inhibit mitochondrial oxidative stress and mitochondrial autophagy, and delay apoptosis of Schwann cells and neural axon damage, which has obvious effects on the treatment of DPN. With the deepening of research, mitochondrial quality control may become one of the potential targets for the research of new anti-DPN drugs, therefore, this paper summarized the research progress of TCM in treating DPN based on four aspects of mitochondrial quality control, with the aim of providing a theoretical research basis for the discovery of new drugs.

[Keywords] diabetic peripheral neuropathy (DPN); traditional Chinese medicine (TCM); mitochondrial quality control; biogenesis; dynamics; oxidative stress; autophagy

当今世界患有糖尿病的人数正以惊人的速度快速增长,2000年至2019年期间,糖尿病导致的死亡增加了3%,中低收入国家的糖尿病死亡率上升13%^[1]。糖尿病周围神经病变(DPN)是一种能量需求较高的周围神经系统退行性疾病,表现为远端神经纤维丢失、轴突损害的病理过程。据统计,当前全世界有超过4亿的糖尿病患者,其中糖尿病性神经病的患病率超过50%^[2]。然而,当前针对DPN的治疗主要是从控制血糖、营养神经入手,仅能缓解患者的临床症状,未从根本上改善周围神经的病理损伤。

DPN在中医学上无对应病名,可将其归属于“血痹”“麻木”“不仁”等范畴。国家中医药管理局颁布了《22个专业95个病种中医诊疗方案》正式将DPN的中医病名确定为“消渴病痹症”^[3]。消渴久病,正气虚损,气阴两虚,阴损及阳,阴阳两虚,脉络失于温煦,故而出现肢体麻木、疼痛、发凉等症状;久病虚衰,气血不足,津液亏虚,脉络空虚,失于濡养,故而不荣则痛,出现疼痛、麻木;气虚血瘀,阴虚生热,煎熬血液,血行瘀滞,阳虚寒凝,气血运行不畅,痰瘀互结,阻滞脉络,则不通则痛,故而其病机以气血阴阳亏虚为本,痰浊瘀血阻络为标^[4],应以补气养阴,活血化瘀,通络止痛为治疗大法。目前中医药在治疗DPN方面疗效确切,多种研究已证明中医药通过多途径、多靶点、多通路调节线粒体功能^[5-8],从而达到治疗DPN的目的,为中医药防治DPN提供了新的研究方向。

线粒体是细胞能量代谢的中心,维持基本生命活动。线粒体通过一系列机制维持形态的完整及功能的稳定,这种重要的稳态机制被称为线粒体质量控制^[9]。高糖环境可导致线粒体生物发生水平

低下、线粒体动力学异常、线粒体过度氧化应激和线粒体自噬,使周围神经细胞代谢异常,能量产生不足,引起细胞凋亡级联的激活,对神经元及细胞产生不可逆的影响^[10-12]。

目前多项研究表明中医药治疗DPN的作用机制可能与线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体氧化应激及线粒体自噬有关,通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)及上下游因子表达促进线粒体功能的正常发挥以维持周围神经的正常能量代谢,通过抑制动力蛋白相关蛋白1(Drp1)介导的线粒体裂变维持周围神经线粒体动力平衡,通过降低线粒体活性氧(ROS)和激活自噬相关蛋白表达等途径发挥治疗DPN的作用。因此,本文总结了部分中药单体及中药复方通过调控线粒体质量控制对DPN防治作用的研究,为临床防治DPN提供新的研究方向。

1 线粒体概述

线粒体是一种由线粒体内膜和线粒体外膜组成的具有双层膜结构的细胞器,位于细胞代谢的核心,是三磷酸腺苷(ATP)、ROS产生的主要来源。线粒体参与细胞代谢,其功能的协调性可确保有效生成ATP。ATP是通过一系列生化反应产生的,包括三羧酸循环和氧化磷酸化。三羧酸循环是由乙酰辅酶A作为燃料,经糖酵解生成的丙酮酸或脂肪酸被氧化,三羧酸循环使还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FADH₂)产生减少,从而促使氧化磷酸化最终生成ATP。三羧酸循环利用乙酰辅酶,通过一系列酶催化的生化反应分解为二氧化碳(CO₂)、NADH、FADH₂、三磷酸鸟苷(GTP)和质子。NADH和FADH₂分别冲淡复合物I和II的辅因子,进入氧化磷酸化电子传输链,

电子沿传递链顺势能梯度向下移动,导致质子从基质到膜间空隙的输入,这种转移通过复合物V(ATP合酶)产生质子梯度,当质子从膜间隙输送到基质产生ATP,整个过程为氧化磷酸化^[13-14]。

线粒体除了参与代谢功能外,对调节细胞凋亡也有重要作用。机体存在3种主要的凋亡信号通路,包括死亡受体通路、内质网应激和线粒体通路^[15]。线粒体作为调节细胞存活和凋亡的重要细胞器,线粒体分裂和融合之间的平衡被打破,将导致其功能结构受损,相关凋亡蛋白释放,从而促进细胞凋亡,这是调节细胞凋亡的主要形式之一^[16]。

2 线粒体质量控制与DPN

线粒体自身存在多种调控机制,其功能的正常运转维持着线粒体稳态。周围神经细胞内线粒体质量控制复杂而精细,包括线粒体生物发生、线粒体的融合分裂、线粒体氧化应激及线粒体自噬等过程,对神经细胞修复、清除、防御有多层次的调控,在维持神经细胞功能、发挥神经传导作用的过程中发挥着重要作用。线粒体作为能量产生的中心,广泛分布在神经元细胞体、轴突和突触中^[17]。周围神经线粒体功能和生物能异常可能导致轴突损伤、轴突变性和神经再生障碍。研究表明,高血糖和高血脂都可能导致DPN线粒体功能障碍^[18]。此外,背根神经节(DRG)神经元、轴突和雪旺细胞(SCs)的线粒体氧化损伤及功能障碍已被认为是DPN的统一机制^[19-22]。研究表明,糖尿病动物DRG神经元线粒体膜电位(MMP)去极化、呼吸链活性降低及糖尿病小鼠DRG中线粒体mRNA水平降低证明了线粒体损伤是DPN的主要发病机制^[20,23-24]。

2.1 线粒体生物发生水平低下与DPN 线粒体生物发生是在核DNA和线粒体DNA的共同调控下,原有线粒体通过生成、分裂的形式产生新的线粒体以补充线粒体池的过程。PGC-1 α 在整个线粒体生物发生过程中起主要调节作用,受到上游腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子2相关酶1(AMPK/SIRT1)的精准调控,又通过作用于下游核因子E₂相关因子1/2(Nrf1/2),进一步激活线粒体转录因子A(TFAM)以启动线粒体DNA的转录和复制^[25]。研究表明,高血糖显著损害DRG神经元的线粒体生物功能。PGC-1 α 及其调控的TFAM和Nrf1转录因子是线粒体生物发生的主要调控因子,在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠DRG神经元中显著下调^[26]。研究发现,100 mmol·L⁻¹葡萄糖培养DRG神经元导致线粒体呼吸链损伤且ATP生成减少^[27]。

YERRA等^[28]研究发现高糖条件下的Neuro2a细胞PGC-1 α 、Nrf1、SIRT1表达减少,线粒体生物发生水平低下从而诱导细胞凋亡。

2.2 线粒体动力学异常与DPN 线粒体动力学是指线粒体分裂与融合之间的动态平衡,在维持线粒体网络稳态中发挥重要作用。线粒体通过持续不断的融合与裂变以维持线粒体动力学稳定,满足细胞的代谢需求。线粒体裂变主要受Drp1、分裂蛋白1(FIS1)、线粒体分裂因子(MFF)及线粒体动力蛋白49/51(MID49/51)调控。线粒体融合主要受线粒体融合蛋白1/2(Mfn1/2)和视神经萎缩症相关蛋白1(OPA1)调控^[29]。周围神经系统的神经元尤其依赖于有效的线粒体动力满足其能量需求,这是由于神经元独特的形态所导致的^[30]。神经元中线粒体运输的本质是通过关键的线粒体裂变或者融合而导致神经系统疾病,比如糖尿病代谢引起的线粒体功能障碍,导致神经元细胞损伤^[29]。高浓度的葡萄糖导致线粒体的促凋亡裂变,通过动力相关蛋白1(DNM1L)促进线粒体凋亡裂变,分裂线粒体并募集B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)^[31],这种募集能防止线粒体融合和渗透线粒体膜的凋亡。研究发现,在高浓度葡萄糖处理的DRG神经元中敲除DNM1L会导致线粒体裂变减少,改善神经元损伤状态^[32]。

2.3 线粒体氧化应激与DPN 氧化应激被认为是DPN的重要发病机制之一。线粒体作为生成ROS和抗氧化酶系统的主要细胞器,对周围神经系统氧化应激的产生具有至关重要的作用。生理情况下,机体内ROS和抗氧化酶系统存在动态平衡,适量的线粒体ROS可以维持各种信号通路的传导,而过量的线粒体ROS则会导致MMP降低、凋亡蛋白释放,造成线粒体功能障碍^[25]。研究表明,线粒体ROS的增加,将导致神经元抗氧化防御系统功能降低,以及周围神经内膜缺氧、神经血流障碍、有髓神经纤维轴突萎缩等DPN的病理变化^[33]。线粒体DNA的突变会导致氧化磷酸化系统功能的丧失,从而导致ATP的大量消耗和ROS的过量产生,反过来会进一步诱导线粒体DNA突变^[32]。线粒体DNA持续存在的氧化损伤引起线粒体基因组突变,导致线粒体功能障碍,使ROS产生增加,在线粒体内形成恶性循环,产生强烈的氧化损伤,加剧细胞死亡,使得对ROS高度敏感的神经元细胞遭受氧化损伤,有助于DPN的发展^[34]。因此,调控DPN线粒体氧化应激可有效抑制DPN的发生发展。

2.4 线粒体自噬与DPN 自噬是细胞自我清除有害物质的机制,通过多种途径将细胞中受损的细胞器及蛋白质通过溶酶体降解排出。线粒体自噬是以线粒体为对象的选择性自噬,对已经损伤或功能障碍的线粒体进行选择清除的自发性过程^[35]。研究表明,线粒体自噬研究最广泛的途径有PTEN诱导激酶1(PINK1)/帕金森病蛋白(Parkin)为主的泛素途径与FUN14结构域包含蛋白1(FUNDC1)受体介导途径,通过调控该途径可改善线粒体功能并减少神经元凋亡^[36]。此外,神经元在整个细胞周期中对线粒体功能依赖较大,线粒体自噬与神经退行性疾病发展相关^[37]。YERRA等^[38]观察到高糖培养的Neuro2a细胞中自噬体形成减少,且自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin-1)、微管相关蛋白1轻链3 II(LC3 II)表达降低。此外,临床研究表明,2型糖尿病患者神经轴突的自噬结构显著破坏,神经内毛细血管管腔缩小^[39]。因此当细胞处于高糖环境下神经细胞自噬将会抑制,最终导致细胞损伤。

3 中医药改善DPN线粒体质量控制

3.1 中医药改善DPN线粒体生物发生水平低下 多种中药在线粒体生物发生中发挥作用。HAN等^[40]研究表明,附子对糖尿病大鼠SCs凋亡有抑制作用,通过干预线粒体途径改善糖尿病大鼠周围神经损伤的病理改变。附子多糖是附子的有效活性成分,WANG等^[41]研究发现附子多糖可上调超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和PGC-1 α 蛋白,通过激活AMPK/PGC-1 α 在高糖诱导的细胞损伤中起保护作用。槲皮素被认为是治疗DPN的潜在活性成分,可通过激活AMPK/PGC-1 α 途径,纠正DPN大鼠体内氧化应激、ATP生成减少和线粒体形态损伤的病理变化,上调AMPK、PGC-1 α 、Nrf1和TFAM表达,从而起到保护神经线粒体生物功能的作用^[42]。YANG等^[43]的研究表明,厚朴酚能改善线粒体呼吸功能障碍,提升DPN小鼠线粒体基础呼吸率及ATP产生,上调MMP、线粒体复合物I和IV(COX)水平,恢复DPN小鼠DRG神经元线粒体生物能水平。芍药苷可从多种天然药物中提取,具有降血糖、抗氧化、抑制神经炎症等作用,对DPN的治疗有潜在应用价值。YANG等^[44]研究表明芍药苷通过增加线粒体加工肽酶 α (MPP α)和小泛素相关修饰蛋白1(Sumo1)的表达,上调线粒体硫氧蛋白还原酶2(TrxR2)和过氧化物酶(Prx3)蛋白表达,降低ROS生成,增加线粒体DNA和MMP,改善线粒

体功能达到保护DPN的目的。虎杖苷是虎杖中的有效成分,具有抗炎、抗氧化和神经保护作用^[45-46]。研究表明,虎杖苷通过激活AMPK/PGC-1 α 通路改善线粒体生物发生异常,降低MMP、线粒体超氧化物(mtSOX),上调SIRT1、Nrf1、TFAM蛋白及mRNA表达,逆转高糖诱导的线粒体生物发生异常^[47]。白藜芦醇也是从虎杖中提取的非黄酮类多酚有机物,可上调DPN大鼠AMPK、PGC-1 α 、复合物I、COX水平,改善神经元线粒体生物异常^[48]。异甘草素是一种具有抗氧化、抗炎作用的甘草类物质,已被证实具有治疗糖尿病及其并发症的有效作用^[49],研究显示其能使暴露于高糖下的Neuro2a细胞中SIRT1显著激活,上调PGC-1 α 、Nrf1、TFAM表达,改善线粒体生物发生低下,增加坐骨神经中NAD⁺/NADH⁺值,缓解糖尿病大鼠的神经传导障碍和神经血流障碍^[38]。YERRA等^[50]研究表明,小檗碱作为一种AMPK的天然激活剂,通过激活AMPK/PGC-1 α 通路,上调p-AMPK、PGC-1 α 、Nrf1、TFAM表达,改善线粒体生物发生缺陷,减少ROS生成,促进Nrf2的抗氧化防御系统发挥作用。

中药复方通过多种药物的共同调控,在DPN的治疗中已取得显著临床疗效。通心络(人参、酸枣仁、赤芍、檀香、降香、乳香、冰片、蜈蚣、全蝎、土鳖虫、水蛭、蝉蜕)是由国家药品监督管理局批准用于治疗心绞痛和缺血性中风的中成药^[51]。研究表明,通心络能显著上调糖尿病大鼠坐骨神经PGC-1 α 及其下游因子COX IV和SOD水平,改善线粒体生物功能障碍,恢复神经传导速度和神经结构的损伤^[52]。糖痹康(黄芪、女贞子、桂枝、赤芍、黄芩、黄连、水蛭、鸡血藤、延胡索)能显著升高DPN大鼠NAD⁺/NADH⁺值及ATP含量,上调PGC-1 α 、SIRT3、TFAM表达,恢复坐骨神经髓鞘病理损伤结构,提高线粒体能量代谢,达到对坐骨神经损伤的修复作用^[6]。益气活血通络方以补气祛瘀通络为治法,可有效提高DPN大鼠神经组织ATP含量,上调Na⁺/K⁺-ATP酶活性、SIRT1、PGC-1 α 、TFAM蛋白及mRNA表达,通过调节SIRT1/PGC-1 α /TFAM通路增加线粒体合成,提高线粒体能量代谢,改善神经细胞能量代谢^[53]。中医药基于改善线粒体生物发生治疗DPN的作用机制汇总见表1。

3.2 中医药改善DPN线粒体动力学异常 朱晏伯等^[7]观察了芍药苷对高糖环境下SCs线粒体动力学的影响,结果表明芍药苷使得线粒体长度和数量增加,Mfn1、Mfn2和Opal1表达升高,Drp1表达降低,

表1 中医药基于改善线粒体生物发生治疗DPN的作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine in treating DPN based on improving mitochondrial biogenesis

中药单体或复方	模型	剂量	作用机制	参考文献
附子多糖	RSC96细胞	100、1 000、10 000 mg·L ⁻¹	激活 AMPK/PGC-1α 通路, SOD、CAT 和 PGC-1α ↑	[41]
槲皮素	SD大鼠	30、60 mg·kg ⁻¹	激活 AMPK/PGC-1α 通路, p-AMPK、PGC-1α、SIRT1、Nrf1、TFAM ↑	[42]
厚朴酚	C57BL/6、db/db 小鼠和 DRG 神经元	15、30 mg·kg ⁻¹ 和 5、10、20 μmol·L ⁻¹	ATP、MMP、复合物 I、COX ↑	[43]
芍药苷	RSC96细胞	10 μmol·L ⁻¹	TrxR2、Prx3、MMP ↑	[44]
虎杖苷	Neuro2a细胞	5、10、20 μmol·L ⁻¹	SIRT1、Nrf1、TFAM ↑, MMP、mtSOX ↓	[47]
白藜芦醇	SD大鼠、db/db小鼠	5 mg·kg ⁻¹	激活 AMPK/PGC-1α 通路, AMPK、PGC-1α、NADUFS3、COX IV ↑	[48]
异甘草素	SD大鼠	10、20 mg·kg ⁻¹	SIRT1、PGC-1α、NRF-1、TFAM ↑	[38]
小檗碱	SD大鼠和 Neuro2a 细胞	50、100 mg·kg ⁻¹ 和 5、10 μmol·L ⁻¹	PGC-1、NRF-1、TFAM ↑	[50]
通心络	Wistar大鼠	500 mg·kg ⁻¹	PGC-1α、COX IV、SOD ↑	[52]
糖痹康	SD大鼠	2.5、1.25、0.625 g·kg ⁻¹	PGC-1α、AMPK、SIRT3、TFAM、ATP ↑	[6]
益气活血通络方	Wistar大鼠	7、3.5、1.75 g·mL ⁻¹	激活 SIRT1/PGC-1α/TFAM 通路, SIRT1、PGC-1α、TFAM ↑	[53]

注: ↑. 表达上调; ↓. 表达下调(表2、表3同)

促进 SCs 线粒体融合, 减少线粒体分裂, 改善线粒体形态与功能, 降低 SCs 凋亡。补阳还五汤出自清代医家王清任《医林改错》, 是活血化瘀通络的经典方剂。现代药理学研究认为补阳还五汤对 DPN 的治疗具有较好的疗效^[54-55]。田佳鑫等^[5]的体内实验研究证明, 补阳还五汤可显著提高 p-AMPK/AMPK、磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白(p-CREB)/CREB 及驱动家族蛋白成员 5A(KIF5A)、细胞质动力蛋白 1 中间链 2(DYNC112) 表达降低, 通过 AMPK/CREB 通路调节线粒体顺行运输, 发挥神经保护作用。糖络宁是北京中医药大学

东方医院协定处方, 已被证实对 DPN 的治疗有显著临床疗效^[56], 研究表明, 糖络宁可显著提高 DPN 大鼠体内 ATP 及 MMP 水平, 上调 Mfn1、Mfn2 表达, 降低 Drp1 的表达, 改善线粒体运动障碍, 增加 SCs 线粒体 DNA 含量, 提高坐骨神经髓鞘碱性蛋白(MBP)和髓鞘蛋白 P0(MPZ)的表达^[57]。此外, 动物实验结果表明, 运脾和络汤可下调 Drp1 表达, 从而抑制细胞分裂, 抑制胱天蛋白酶(Caspase)家族介导的细胞凋亡, 发挥对 DPN 的保护作用^[8]。中医药基于改善线粒体动力学治疗 DPN 的作用机制汇总见表 2。

表2 中医药基于改善线粒体动力学治疗DPN的作用机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine in treating DPN based on improving mitochondrial dynamics

中药单体或复方	模型	剂量	作用机制	参考文献
芍药苷	RSC96细胞	1、10、100 μmol·L ⁻¹	Mfn1、Mfn2、Opa1 ↑, Drp1 ↓	[7]
补阳还五汤	SD大鼠	15 g·kg ⁻¹	p-AMPK/AMPK、p-CREB/CREB、KIF5A ↑, DYNC112 ↓	[5]
糖络宁	RSC96细胞	1%、10%含药血清	ATP、Mfn1、Mfn2 ↑, Drp1 ↓	[57]
运脾和络汤	SD大鼠	10、5、2.5 g·kg ⁻¹	Drp1、Caspase-3、Caspase-9 ↓	[8]

3.3 中医药改善 DPN 线粒体氧化应激 丹参是传统中草药, 其中丹酚酸 A 和丹酚酸 B 已被证明对高糖环境下的细胞损伤有抑制作用。丹酚酸 A 是丹参的主要水溶性活性成分之一, 具有抗氧化、抗血小板聚集的作用^[58], 对糖尿病相关并发症有治疗作用^[59]。XU 等^[60]研究表明, 丹酚酸 A 表现出较强的抗氧化作用, 能显著降低高糖诱导下的 RSC96 细胞

的 ROS、丙二醛(MDA)及氧化谷胱甘肽(GSSG)的含量, 通过清除线粒体 ROS, 降低 MMP 水平, 增强 ATP 生成并上调氧化磷酸化基因表达改善细胞线粒体功能障碍, 减轻大鼠坐骨神经超微结构损伤。此外, 丹酚酸 B 通过减少 ROS 和 8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)的产生, 抑制线粒体膜去极化及高糖诱导 SCs 的氧化应激, 下调 Bax 蛋白表达, 减弱

Caspase-3和Caspase-9的活化,从而缓解高糖对SCs的损伤^[61]。葛根素被证明可有效治疗心血管疾病^[62]。WU等^[63]研究表明葛根素可通过下调SCs中Bax、Caspase-9和Caspase-3的表达,上调Bcl-2表达,减少ROS和8-OHdG的产生,抑制高糖诱导的氧化应激、线粒体去极化和细胞凋亡,对高糖下的SCs有保护作用。黄芪甲苷是从黄芪根中分离出的具有生物活性的皂苷,对神经性疾病如帕金森病和阿尔兹海默症具有线粒体保护作用^[64-66],还具有很强

的抗氧化应激作用^[67]。研究表明,黄芪甲苷可减轻DPN大鼠DRG线粒体损伤,提高线粒体电子传递链复合物活性和MMP水平,增加谷胱甘肽(GSH)含量,降低了MDA水平,上调SIRT1表达,下调乙酰p53、Drp1及Caspase-3的表达,说明黄芪甲苷可通过调节SIRT1/p53信号通路减少线粒体依赖性凋亡的发生,与 α -硫辛酸治疗DPN有相似作用^[68]。中医药基于改善线粒体氧化应激治疗DPN的作用机制见表3。

表3 中医药基于改善线粒体氧化应激治疗DPN的作用机制

Table 3 Mechanism of traditional Chinese medicine in treating DPN based on improving mitochondrial oxidative stress

中药单体或复方	模型	剂量	作用机制	参考文献
丹酚酸A	RSC96细胞和KK-Ay小鼠	0.3、1、3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	ATP \uparrow , GSSG, MDA, ROS, MMP \downarrow	[59]
丹酚酸B	SCs细胞	0.1、1、10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ROS, 8-OHdG、细胞色素C(Cyt C) \downarrow	[60]
葛根素	SCs细胞	1、10、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Bcl-2 \uparrow , ROS, 8-OHdG、Bax、Caspase-3、Caspase-9 \downarrow	[62]
黄芪甲苷	SD大鼠	60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	GSH、SIRT1 \uparrow , MDA、MMP、Caspase-3、乙酰p53、Drp1 \downarrow	[68]

3.4 中医药改善DPN线粒体自噬 WEI等^[69]研究发现,黄芪甲苷能显著降低暴露于高糖下SCs的ROS水平,下调LC3、PINK、Parkin表达,抑制SCs自噬的过度激活,通过缓解氧化应激和线粒体过度自噬激活维持SCs的功能。肉桂醛是肉桂的主要活性成分,可显著抑制炎症反应。糖尿病创面是由于持续高血糖和相关并发症导致的体表慢性难愈合创面的常见类型,由DPN发展而来。有研究表明,利用肉桂醛治疗糖尿病大鼠创面模型,通过介导PINK1/Parkin信号通路,使PINK、Parkin、LC3 II蛋白表达显著升高,激活线粒体自噬,抑制炎症反应,促进糖尿病大鼠创面愈合^[70]。

4 结论

综上所述,本文基于线粒体生物发生、线粒体融合裂变、线粒体氧化应激和线粒体自噬4个方面综述了中医药调控线粒体质量控制干预DPN的作用机制,其机制主要概括为上调PGC-1 α 、TFAM、Nrf1等上下游转录因子增强线粒体生物发生水平;调控Mfn1、Mfn2、Opa1及Drp1等动力学蛋白促进线粒体融合,抑制线粒体分裂,从而维持线粒体稳定形态;减少ROS的生成,抑制线粒体氧化应激,增加ATP产生,恢复线粒体能量代谢功能;激活PINK1/Parkin通路,上调PINK、Parkin、LC3 II表达,促进线粒体自噬,同时抑制线粒体过度自噬,维持线粒体自身清除的稳态平衡。

目前中医药治疗DPN已取得了重大进展,但仍

障碍已经成为治疗神经系统疾病的新热点,其病理生理机制复杂,与中医药多靶点、多通路的疗效不谋而合。然而,通过检索文章发现,当前对线粒体质量控制的研究多以单一通路为主,检测指标有限,不能从根本上反映线粒体相关通路及靶点对DPN发展转归的作用,后续研究可利用生物信息学、多组学联合分析及分子对接技术对中医药靶向调控线粒体功能防治DPN开展进一步的研究,深入研究中医药调控干预DPN的多通路作用机制。(2)线粒体对DPN发展的作用除了本文所提及到的4点以外,还包括线粒体内质网膜介导的Ca²⁺运输、炎性小体激活等机制^[71]。如文献报道,DPN大鼠坐骨神经Ca²⁺运载负荷大,线粒体内质网膜应激^[72];高糖处理下的RSC96细胞ROS生成,NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体激活^[73],这也为未来的研究提供了一定的方向。(3)当前大多研究集中在基础实验,缺乏高质量高水平的临床研究,未来应在中医理论的指导下,研究中医药对DPN临床患者的治疗作用,进一步加强中医药在临床治疗的作用。

[参考文献]

- [1] 世界卫生组织. 糖尿病[EB/OL]. (2023-04-05) [2023-11-22]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [2] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res

- Clin Pract, 2018, 138:271-281.
- [3] 王帅虎,戴娜,陆翔,等. 基于数据挖掘的糖尿病周围神经病变证素及用药规律研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(12):4717-4725.
- [4] 杨玉娟,金智生,王春媛,等. 基于络病理论探讨糖尿病周围神经病变辨治机理[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(6):989-991.
- [5] 田佳鑫,安静文,张天雅,等. 补阳还五汤对糖尿病大鼠周围神经线粒体运输的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(13):27-36.
- [6] 于睿钦,张亚奇,张程斐,等. 糖痹康对糖尿病模型大鼠坐骨神经氧化应激、线粒体能量代谢及 AMPK/SIRT3 通路的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(11):1140-1148.
- [7] 朱晏伯,李潇,朱筋悦,等. 芍药苷对高糖环境下雪旺细胞线粒体动力学的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(3):214-220.
- [8] 翁思颖,柴可夫. 运脾和络汤对糖尿病大鼠坐骨神经 Drp-1 介导细胞凋亡线粒体途径的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6):2336-2339.
- [9] PICCA A, MANKOWSKI R T, BURMAN J L, et al. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ageing [J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(9):543-554.
- [10] SRINIVASAN S, STEVENS M, WILEY J W. Diabetic peripheral neuropathy: Evidence for apoptosis and associated mitochondrial dysfunction [J]. Diabetes, 2000, 49(11):1932-1938.
- [11] EDWARDS J L, QUATTRINI A, LENTZ S I, et al. Diabetes regulates mitochondrial biogenesis and fission in mouse neurons [J]. Diabetologia, 2010, 53(1):160-169.
- [12] ZHANG L, YU C, VASQUEZ F E, et al. Hyperglycemia alters the schwann cell mitochondrial proteome and decreases coupled respiration in the absence of superoxide production [J]. J Proteome Res, 2010, 9(1):458-471.
- [13] CHABAN Y, BOEKEMA E J, DUDKINA N V. Structures of mitochondrial oxidative phosphorylation supercomplexes and mechanisms for their stabilisation [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1837(4):418-426.
- [14] HOUTEN S M, WANDERS R J. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation [J]. J Inher Metab Dis, 2010, 33(5):469-477.
- [15] MA Z J, LU L, YANG J J, et al. Lariciresinol induces apoptosis in HepG2 cells via mitochondrial-mediated apoptosis pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 821:1-10.
- [16] 李冬,董明国,房志科,等. 基于线粒体凋亡通路探讨防己诺林碱对前列腺癌 PC3 细胞的生物学行为的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(7):1194-1200.
- [17] SAXTON W M, HOLLENBECK P J. The axonal transport of mitochondria [J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 9):2095-2104.
- [18] ZHANG Q, LIANG X C. Effects of mitochondrial dysfunction via AMPK/PGC-1 α signal pathway on pathogenic mechanism of diabetic peripheral neuropathy and the protective effects of Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(5):386-394.
- [19] VIADER A, GOLDEN J P, BALOH R H, et al. Schwann cell mitochondrial metabolism supports long-term axonal survival and peripheral nerve function [J]. J Neurosci, 2011, 31(28):10128-10140.
- [20] CHANDRASEKARAN K, ANJANEYULU M, INOUE T, et al. Mitochondrial transcription factor A regulation of mitochondrial degeneration in experimental diabetic neuropathy [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015, 309(2):E132-E141.
- [21] CHOI J, CHANDRASEKARAN K, DEMAREST T G, et al. Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1(8):589-604.
- [22] CHOWDHURY S K, SMITH D R, FERNYHOUGH P. The role of aberrant mitochondrial bioenergetics in diabetic neuropathy [J]. Neurobiol Dis, 2013, 51:56-65.
- [23] CHOWDHURY S K, DOBROWSKY R T, FERNYHOUGH P. Nutrient excess and altered mitochondrial proteome and function contribute to neurodegeneration in diabetes [J]. Mitochondrion, 2011, 11(6):845-854.
- [24] RUSSELL J W, GOLOVOY D, VINCENT A M, et al. High glucose-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons [J]. FASEB J, 2002, 16(13):1738-1748.
- [25] 阳凌峰,朱莹,喻斌,等. 中医药干预线粒体质量控制治疗溃疡性结肠炎研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23):245-252.
- [26] CHOI J, CHANDRASEKARAN K, INOUE T, et al. PGC-1 α regulation of mitochondrial degeneration in experimental diabetic neuropathy [J]. Neurobiol Dis, 2014, 64:118-130.
- [27] RUMORA A E, LENTZ S I, HINDER L M, et al.

- Dyslipidemia impairs mitochondrial trafficking and function in sensory neurons [J]. *FASEB J*, 2018, 32(1):195-207.
- [28] YERRA V G, ARETI A, KUMAR A. Adenosine monophosphate-activated protein kinase abates hyperglycaemia-induced neuronal injury in experimental models of diabetic neuropathy: Effects on mitochondrial biogenesis, autophagy and neuroinflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2301-2312.
- [29] RUMORA A E, SAVELIEFF M G, SAKOWSKI S A, et al. Disorders of mitochondrial dynamics in peripheral neuropathy: Clues from hereditary neuropathy and diabetes [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2019, 145: 127-176.
- [30] PAREYSON D, SAVERI P, SAGNELLI A, et al. Mitochondrial dynamics and inherited peripheral nerve diseases [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 596: 66-77.
- [31] LEINNINGER G M, BACKUS C, SASTRY A M, et al. Mitochondria in DRG neurons undergo hyperglycemic mediated injury through Bim, Bax and the fission protein Drp1 [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 23(1): 11-22.
- [32] VALERO T. Mitochondrial biogenesis: Pharmacological approaches [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(35): 5507-5509.
- [33] DELI G, BOSNYAK E, PUSCH G, et al. [J]. *Neuroendocrinology*, 2013, 98: 267-280.
- [34] SIFUENTES-FRANCO S, PACHECO-MOISÉS F P, RODRÍGUEZ-CARRIZALEZ A D, et al. The role of oxidative stress, mitochondrial function, and autophagy in diabetic polyneuropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 1673081.
- [35] 李梦颀, 张运克. 从线粒体质量控制探讨中医药防治神经系统疾病的新靶点 [J]. *中医学报*, 2023, 38(4): 726-732.
- [36] 陈林波, 马凯丽, 陈隼, 等. 线粒体自噬的分子机制 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2019, 49(9): 1045-1053.
- [37] PALIKARAS K, LIONAKI E, TAVERNARAKIS N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(9): 1013-1022.
- [38] YERRA V G, KALVALA A K, KUMAR A. Isoliquiritigenin reduces oxidative damage and alleviates mitochondrial impairment by SIRT1 activation in experimental diabetic neuropathy [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 47: 41-52.
- [39] MOHSENI S, BADI M, KYLHAMMAR A, et al. Longitudinal study of neuropathy, microangiopathy, and autophagy in sural nerve: Implications for diabetic neuropathy [J]. *Brain Behav*, 2017, 7(8): e00763.
- [40] HAN J, TAN P, LI Z, et al. Fuzi attenuates diabetic neuropathy in rats and protects schwann cells from apoptosis induced by high glucose [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86539.
- [41] WANG B B, WANG J L, YUAN J, et al. Sugar composition analysis of Fuzi polysaccharides by HPLC-MSⁿ and their protective effects on schwann cells exposed to high glucose [J]. *Molecules*, 2016, 21(11): 1496.
- [42] ZHANG Q, SONG W, ZHAO B, et al. Quercetin attenuates diabetic peripheral neuropathy by correcting mitochondrial abnormality via activation of AMPK/PGC-1 α pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 636172.
- [43] YANG J, WEI Y, ZHAO T, et al. Magnolol effectively ameliorates diabetic peripheral neuropathy in mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154434.
- [44] YANG X, LI X, ZHU Y, et al. Paeoniflorin upregulates mitochondrial thioredoxin of schwann cells to improve diabetic peripheral neuropathy indicated by 4D label-free quantitative proteomics [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4775645.
- [45] LANZILLI G, COTTARELLI A, NICOTERA G, et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol and polydatin by *in vitro* IL-17 modulation [J]. *Inflammation*, 2012, 35(1): 240-248.
- [46] JI H, ZHANG X, DU Y, et al. Polydatin modulates inflammation by decreasing NF- κ B activation and oxidative stress by increasing Gli1, Ptch1, SOD1 expression and ameliorates blood-brain barrier permeability for its neuroprotective effect in pMCAO rat brain [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(1): 50-59.
- [47] BHEEREDDY P, YERRA V G, KALVALA A K, et al. SIRT1 activation by polydatin alleviates oxidative damage and elevates mitochondrial biogenesis in experimental diabetic neuropathy [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(7): 1563-1577.
- [48] ROY CHOWDHURY S K, SMITH D R, SALEH A, et al. Impaired adenosine monophosphate-activated protein kinase signalling in dorsal root ganglia neurons is linked to mitochondrial dysfunction and peripheral neuropathy in diabetes [J]. *Brain*, 2012, 135 (Pt 6): 1751-1766.
- [49] GAUR R, YADAV K S, VERMA R K, et al. *In vivo* anti-diabetic activity of derivatives of isoliquiritigenin and

- liquiritigenin[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(4):415-422.
- [50] YERRA V G, KALVALA A K, SHERKHANE B, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase modulation by berberine attenuates mitochondrial deficits and redox imbalance in experimental diabetic neuropathy [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 131:256-270.
- [51] ZHENG C, SONG L, WEN J, et al. 通心络——一种传统的复方中药——可以改善体内及体外研究中慢性缺氧后的内皮细胞功能[C]//中华中医药学会. 第十三届国际络病学大会论文集. [出版者不详], 2017:17
- [52] CUI X, FENG H, XU X, et al. PGC-1 α mediated peripheral nerve protection of Tongxinluo in STZ-induced diabetic rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016:1287909.
- [53] 张栏译, 齐月, 张兰. 基于 SIRT1/PGC1 α /TFAM 通路探讨益气活血通络方治疗糖尿病周围神经病变的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(9):5395-5399.
- [54] 孙苗娜. 补阳还五汤联合 α -硫辛酸治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变的临床疗效[J]. *哈尔滨医药*, 2022, 42(6):137-138.
- [55] 张天雅, 张志红, 张冬, 等. 从氧化应激角度探讨补阳还五汤对糖尿病周围神经病变大鼠的治疗作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13):10-18.
- [56] 高彦彬, 周晖, 张涛静, 等. 糖络宁治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(6):1673-1677.
- [57] ZHU J, YANG X, LI X, et al. Tang Luo Ning, a traditional Chinese compound prescription, ameliorates Schwannopathy of diabetic peripheral neuropathy rats by regulating mitochondrial dynamics *in vivo* and *in vitro*[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:650448.
- [58] ZHANG Y Q, TANG Y, WU A L, et al. Salvianolic acid A displays cardioprotective effects in *in vitro* models of heart hypoxia/reoxygenation injury [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(10):899-915.
- [59] QIANG G, YANG X, SHI L, et al. Antidiabetic effect of salvianolic acid A on diabetic animal models via AMPK activation and mitochondrial regulation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1):395-408.
- [60] XU C, HOU B, HE P, et al. Neuroprotective effect of salvianolic acid A against diabetic peripheral neuropathy through modulation of Nrf2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:6431459.
- [61] SUN L Q, ZHAO J, ZHANG T T, et al. Protective effects of salvianolic acid B on schwann cells apoptosis induced by high glucose[J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(5):996-1010.
- [62] CHANG Y, HSIEH C Y, PENG Z A, et al. Neuroprotective mechanisms of puerarin in middle cerebral artery occlusion-induced brain infarction in rats[J]. *J Biomed Sci*, 2009, 16(1):9.
- [63] WU Y, XUE B, LI X, et al. Puerarin prevents high glucose-induced apoptosis of Schwann cells by inhibiting oxidative stress [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(33):2583-2591.
- [64] XIA M L, XIE X H, DING J H, et al. Astragaloside IV inhibits astrocyte senescence: Implication in Parkinson's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):105.
- [65] SUN Q, JIA N, WANG W, et al. Protective effects of astragaloside IV against amyloid beta1-42 neurotoxicity by inhibiting the mitochondrial permeability transition pore opening [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e98866.
- [66] CHAN W S, DURAIRAJAN S S, LU J H, et al. Neuroprotective effects of Astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture [J]. *Neurochem Int*, 2009, 55(6):414-422.
- [67] LI X, WANG X, HAN C, et al. Astragaloside IV suppresses collagen production of activated hepatic stellate cells via oxidative stress-mediated p38 MAPK pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 60:168-176.
- [68] BEN Y, HAO J, ZHANG Z, et al. Astragaloside IV inhibits mitochondrial-dependent apoptosis of the dorsal root ganglion in diabetic peripheral neuropathy rats through modulation of the SIRT1/p53 signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:1647-1661.
- [69] WEI X, ZHENG Y, AI Y, et al. Regulatory effects of Astragaloside IV on hyperglycemia-induced mitophagy in Schwann cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:7864308.
- [70] 洪恺祺, 陈丽, 朱镇华, 等. 肉桂醛通过 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬促进糖尿病大鼠创面愈合机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(16):134-143.
- [71] 孙照鑫, 冯红. 线粒体相关内质网膜对线粒体功能的影响[J]. *自然杂志*, 2023, 45(2):127-138.
- [72] DING Y, DAI X, ZHANG Z, et al. Proanthocyanidins protect against early diabetic peripheral neuropathy by modulating endoplasmic reticulum stress [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(7):765-772.
- [73] CHENG Y C, CHU L W, CHEN J Y, et al. Loganin attenuates high glucose-induced schwann cells pyroptosis by inhibiting ROS generation and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cells*, 2020, 9(9):1948.

[责任编辑 李嘉麟]