

● 文献综述 ●

引用:刘娅,徐寒松,陈永华,杨运,许璐,吴艳梅. 黄芪主要活性成分治疗糖尿病肾病作用机制的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2023,39(10):193-198.

黄芪主要活性成分治疗 糖尿病肾病作用机制的研究进展

刘 娅¹,徐寒松²,陈永华²,杨 运¹,许 璐¹,吴艳梅¹

(1. 贵州中医药大学,贵州 贵阳,510025;

2. 贵州省第二人民医院,贵州 贵阳,550001)

[关键词] 糖尿病肾病;黄芪;活性成分;作用机制;综述,学术性

[中图分类号] R259.872 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.10.045

糖尿病肾病(diabetic kidney diseases,DKD)是糖尿病严重的微血管并发症,在糖尿病中的发病率高达 30%~40%^[1],也是导致终末期肾脏病(ESRD)及糖尿病患者死亡的最主要原因^[2]。DKD 临床主要表现为蛋白尿和肾功能进行性减退。早期发病隐匿,表现为微量蛋白尿,随着病程发展逐渐出现显著蛋白尿和肾功能严重减退^[3-4]。目前,DKD 的干预方式主要为降糖、降压和改变生活方式,但仍难以逆转疾病的进展^[5]。

黄芪最早记载于《五十二病方》^[6],李时珍言其为“补药之长”^[7],具有补气养血、利水消肿、扶正固本、托毒生肌等功效,善补肺、脾、肾^[8]。现代药理研究发现,黄芪含有多糖、皂苷、黄酮、氨基酸等多种活性成分,具有增强免疫力、改善糖脂代谢、减轻炎症和氧化应激反应、诱导细胞凋亡及抗组织纤维化等多种药理作用^[9]。其中黄芪多糖(APS)和黄芪甲苷(AS-IV)作为黄芪的主要活性成分,能显著改善 DKD 肾功能和降低尿蛋白^[10-11]。本文结合国内外研究现状,对 APS 和 AS-IV 防治 DKD 的作用机制进行梳理整合,并挖掘潜在的关键靶点,为其进一步研究提供理论参考。

1 DKD 的发病机制

DKD 的发病机制较为复杂,至今尚未完全阐明。当前认为,高糖引起的肾血流动力学改变、代谢紊乱、炎症、氧化应激以及遗传等因素与其发病密切相关。而肾血流动力学改变和肾脏细胞增生则被视为 DKD 发生的基本环节^[12]。引起血流动力学改变主要有两方面原因:一是高糖刺激机体释放前列腺素、一氧化氮等血管活性物质,引起入球小动脉扩张而增加肾血流;二是近端肾小管处钠-盐过度重吸收,使肾反馈机制失常而扩张入球小动脉引起肾小球高灌注。肾小球高灌注是诱发细胞增生的基础。长期高灌注导致肾小球血管内皮受压扩张,大分子物质沉积在肾小球系膜、肾小管间质等肾脏固有细胞处,并刺激肾细胞分泌转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- β)、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)等物质,引起如胶原纤维、IV 型胶原蛋白等细胞外基质(ECM)堆积,同时 ECM 又可抑制基质金属蛋白酶(MMPs)等基质降解酶的活性,使其降解减少,进而诱导细胞增生和组织纤维化,引起肾功能持续衰退和显著蛋白尿^[13-16]。

DKD 的发病机制复杂,其损伤可累及肾小球滤过屏障、肾小管等结构,且每部分的产生机制和影

基金项目:国家自然科学基金项目(81560733);贵州中医药大学科研项目(贵中医科学院内[2018]05号)

第一作者:刘娅,女,2021 级硕士研究生,研究方向:糖尿病及其并发症的防治

通信作者:徐寒松,男,医学博士,主任医师,教授,研究方向:糖尿病及其并发症的防治,E-mail:xuhansong911@163.com

响也不尽相同。因此,深入对 DKD 各部位发病机制的认识,对 DKD 的防治具有重要意义。

2 黄芪主要活性成分对 DKD 肾脏组织的作用机制

2.1 对肾小球系膜细胞的影响

2.1.1 抗系膜细胞凋亡 肾小球系膜细胞(GMCs)位于肾小球毛细血管之间,与系膜基质构成系膜区,是肾小球滤过屏障的重要结构之一,具有支撑周围血管、吞噬、调节肾小球滤过率等功能^[17]。越来越多的证据表明,GMCs 在 DKD 中有着重要的调控作用。GMCs 受高糖刺激被过度激活,释放大量的 TGF- β 、IL、TNF 以及胶原蛋白等多种活性因子,使系膜区反复受炎症刺激而出现基质增生和系膜细胞凋亡,导致肾小球滤过屏障严重受损^[18]。其中内质网应激(ER)是引起凋亡的重要途径,可上调 C/EBP 同源蛋白(CHOP)而诱发细胞凋亡^[19]。研究发现,在高糖环境中,系膜细胞内的 CHOP 及其下游信号分子第三型硫胺酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达明显增加,细胞凋亡也随之增加^[20]。而经 AS-IV 干预后,ER 的活性明显受到抑制,并且系膜细胞内的 CHOP 蛋白及其下游信号分子 Caspase-3 和促凋亡因子 Bax 的表达显著减少,细胞凋亡得到一定控制^[21]。

2.1.2 抗系膜纤维化 生理状态下,增生的系膜和胞外基质可以被 MMPs 降解清除^[22]。但高糖环境中该功能受到抑制,致使过度增生的细胞外基质逐渐堆积导致组织增厚、纤维化乃至硬化,而 TGF- β 1/Smads 信号的激活被视为是产生这一病变的关键原因。高糖导致体内 TGF- β 1 的表达显著增加,激活其下游信号 Smad 家族蛋白的表达,其中 Smad2、Smad3 蛋白的增加可促使胶原蛋白增多,造成细胞外基质成分堆积致使肾小球纤维化^[23-24]。另外,TGF- β 1 的升高也抑制了 MMPs 的释放,导致细胞外基质的降解受到阻碍,而当抑制其表达时可以显著改善 DKD 出现的组织纤维化^[25]。APS 可通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路,减少 Smad2、Smad3 等蛋白的表达,同时上调 MMPs,降解过度增生的基质,从而抑制了系膜纤维化的进展^[26]。AS-IV 也可以通过降低 TGF- β 1/Smad3/miR-192 通路的活性逆转肾小球系膜组织增生和纤维化^[27]。

长链非编码 RNA(lncRNA)水平升高也与系膜

细胞增殖密切相关^[28]。高糖刺激 lncRNA 表达活跃,其中以 RNA Gm4419 的高表达最为突出。Gm4419 上调激活核转录因子- κ B(NF- κ B)炎症通路,诱导 IL、TNF- α 等炎症因子的释放,使肾脏组织处于炎症刺激状态,增加了细胞外基质的沉积^[29-30]。此外,NF- κ B 信号通路激活也会降低 MMPs 的活性,使得细胞外基质降解受阻,促使肾小球纤维化的发生^[31]。研究发现,AS-IV、APS 均可抑制 NF- κ B 的活性,从而减轻下游炎症刺激以及组织纤维化的发展^[32-33]。因此,TGF- β /Smads 和 NF- κ B 通路可能是 AS-IV 和 APS 发挥抗炎、逆转纤维化作用的关键靶点。

2.1.3 细胞自噬途径 自噬是通过溶酶体降解的方式包裹受损细胞并将其降解的生理性活动,有助于细胞稳态和功能的稳定。近年来的研究表明,自噬活动与 DKD 肾小球系膜细胞的损伤密切相关。自噬主要有 2 条通路:雷帕霉素机械靶蛋白(mTOR)和 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)通路。mTOR 是一种负调节信号,当受到如炎症、氧化应激等刺激时抑制自噬的发生,从而导致组织的损伤。相反,AMPK 属于正向调节信号,通过多种机制增强自噬活动^[34]。在长期高糖刺激下,肾小球系膜细胞内活性氧(ROS)以及 IL-1 β 、IL-18 等物质释放增加,激活 mTOR 活性,从而抑制自噬小体对损伤细胞、ROS、炎症物质等的清除能力,造成物质的堆积,而这一结果又反过来加重自噬的抑制^[35]。赵静等^[36]研究发现,在高糖环境中自噬关键蛋白 Beclin1、LC3 明显降低,表明自噬受到抑制。经 AS-IV 干预后系膜细胞内的自噬体增多,炎症因子、ROS 等表达水平也降低。马可可等^[37]研究发现,AS-IV 可能是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路阻断 mTOR 的表达,减少其下游信号 FoxO1 的磷酸化,增强自噬反应,从而缓解炎症、氧化应激等对肾脏产生的损害。

2.2 对肾脏足细胞的影响

2.2.1 抗足细胞凋亡 足细胞是肾小球滤过膜的重要组成部分,也是保证肾脏功能正常发挥的重要屏障^[38]。足细胞粘附在肾小球基质上,其足突之间形成的孔隙有助于排出体内代谢物^[39]。足细胞的损伤形式主要为足突融合、细胞肥大和脱落,若上

述病变未及时修复则易出现细胞凋亡,导致肾小球滤过膜遭到严重破坏^[40]。足细胞凋亡的机制至今仍未完全明确,目前已知的是高糖可以诱发多种途径导致足细胞凋亡,并且由于足细胞为终末细胞,一旦损伤便难以修复^[41-42]。因此,有效防止足细胞的凋亡对于 DKD 的防治具有重要作用。

高糖导致线粒体过度分化产生大量 ROS,诱发线粒体损伤是细胞凋亡的重要途径。P53 信号通路被发现可能是高糖调节线粒体分化的新的上游通路^[43]。高糖激活 P53 通路后,上调线粒体分裂动力蛋白 1(Drp1)表达,Drp 1 与线粒体分裂因子(Mff)结合,促进线粒体通透性转换孔(mPTP)打开和细胞色素-c(cyt-c)从线粒体渗漏到细胞质中,最终激活线粒体依赖性细胞凋亡^[44-45]。邓文娟等^[46]发现,AS-IV 可以上调 Sirt1 的表达,激活 P53 通路,从而阻断 Drp1 与 Mff 结合而减少细胞凋亡。因此,AS-IV 抗凋亡途径可能与调控 Sirt1/P53/Drp1 信号通路有关。另外,miR-378/TNF 受体因子 5 (TRAF5)是足细胞凋亡的另一途径。TRAF5 升高会降低细胞活性,导致细胞凋亡^[47]。AS-IV 可上调足细胞内的 miR-378 因子,升高的 miR-378 可对 TRAF5 产生负向调节从而减轻其对细胞活性的抑制作用。另外,缪晓杰等^[48]研究发现,AS-IV 还可能通过与 Notch1 蛋白结合,抑制 Notch 信号通路从而减少细胞凋亡。

2.2.2 抗氧化应激途径 高糖所致的氧化应激反应是造成肾脏损伤的重要病理机制。GSK-3 β 是调节氧化应激损伤的重要途径。文玉敏等^[49]发现,AS-IV 干预后,高糖环境下的细胞内氧化物质 NOS 含量减少、抗氧化物超氧化物歧化酶(SOD)数量则增加,GSK-3 β 活性也因此降低,抗氧化物质重组与分成蛋白(Nrf2)、血红素加氧酶-1(HO-1)的表达明显增加,因此 GSK-3 β 通路可能是 AS-IV 抗氧化的重要机制。另外,AS-IV 的肾脏保护作用也可能与升高足细胞中 Klotho 表达有关,Klotho 的高表达可以增强 FoxO1-mediated 的抗氧化能力^[50]。

2.3 对肾小管的影响

2.3.1 抑制肾小管细胞凋亡 新近研究发现,肾小管间质病变在 DKD 病变发展中同样重要,其病变或较之于肾小球病变更早出现^[51-52]。肾小管损

伤的典型特征是间质纤维化,且与肾功能的病变程度密切相关^[53-54]。但肾小管损伤的机制及其在 DKD 进展中所扮演的角色尚未完全明确。目前认为,大量 ROS 的产生和上皮细胞转分化(EMT)是肾小管间质纤维化的两个关键机制,而这两个机制所引发的细胞凋亡是肾小管间质纤维化的关键过程^[55-56]。因此,抑制肾小管细胞的凋亡可能对防治间质纤维化更为重要。

高糖导致线粒体过度分化产生大量 ROS,诱发线粒体损伤导致细胞凋亡^[57]。Caspase 家族蛋白是引发细胞凋亡的重要蛋白,其中 Caspase-9 蛋白是线粒体凋亡途径的标志性蛋白^[58]。APS 可以通过调节 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号表达,减低 Caspase 家族蛋白参与的线粒体途径所致的细胞凋亡^[59]。另外,APS 也可以通过抑制 Wnt 信号通路下调 Axin-1、上调 β -catenin 蛋白表达而逆转细胞凋亡^[60]。此外,AS-IV 可通过下调磷酸化胰腺内质网激酶(p-PERK)的表达,从而抑制 ER 应激所致的肾小管上皮细胞凋亡^[61]。

2.3.2 抗肾小管间质纤维化 E-cadherin、 α -SMA 的高表达与 EMT 密切相关,是反映肾小管纤维化程度的两个重要蛋白^[62-63]。AS-IV 可以抑制 CX3CL1-RA F/MEK/Erk 信号通路,降低 EMT 的发生,改善肾小管纤维化程度^[64]。进一步研究发现,AS-IV 可能是通过抑制肾近端小管上皮细胞中的 TGF- β /Smad 信号通路改善 EMT^[65]。AS-IV 抑制 TGF- β 1/Smads 信号后,还可以降低 α -SMA 蛋白含量,从而减少间质纤维化的发生^[66]。APS 则可能通过抑制 JAK/STAT 的表达,降低 ROS 含量及 E-cadherin、 α -SMA 蛋白表达,从而抑制细胞分化与凋亡,减少纤维组织的产生^[67-68]。此外,炎症在间质纤维化中可能也扮演着重要作用。NLRP3 炎性小体可以激活丝裂原蛋白激酶(MAPK)信号通路,引起其下游信号通路活化而导致肾组织纤维化^[69]。AS-IV 可以降低糖尿病大鼠体内 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)、转化生长因子- β (TGF- β) RNA 的表达,从而减轻炎症所引发的间质纤维化。因此,TGF- β 1/Smads、NLRP3/TGF- β 通路可能是 AS-IV 治疗肾小管间质纤维化的潜在靶点,而 APS 则可能是通过 JAK/STAT 通路发挥作用。APS 及

AS-IV 治疗糖尿病肾病的常见作用机制及靶点见表 1。

表 1 APS 及 AS-IV 治疗糖尿病肾病的常见作用机制及靶点

途径	部位	作用机制及靶点	有效成分
抗细胞凋亡	GMcs	ER ↓;CHOP ↓;Caspase-3 ↓;Bax ↓	AS-IV
	足细胞	①SIRT1 ↑;P53 ↓;Drpl ↓	AS-IV
		②miR-378 ↑;TRAF5 ↓	AS-IV
肾小管		①AMPK ↑;SIRT1 ↑;PGC-1a ↑;	APS
		Caspase-9 ↓	
		②Wnt ↓;Axin-1 ↓;β-catenin ↑	APS
		③ER ↓;p-PERK ↓	AS-IV
		④TGF-β1 ↓;Smad2 ↓;Smad3 ↓;	AS-IV,APS
抗组织纤维化	GMcs	Smad7 ↑;MMP ↑;IV 胶原蛋白 ↓	
		②Gm4419 ↓;NF-κB ↓;MMP ↑;	AS-IV,APS
		IV 胶原蛋白 ↓	
	肾小管间质	①TGF-β1 ↓;Smad ↓;α-SMA ↓	AS-IV
		②CX3CL1-RAF ↓;MEK ↓;Erk ↓;EMT ↓	AS-IV
自噬途径		③JAK ↓;STAT ↓;ROS ↓;E-cadherin ↓;	APS
		α-SMA ↓	
		④NLRP3 ↓;TGF-βRNA ↓	AS-IV
	GMcs	PI3K ↓;Akt ↓;mTOR ↓;FoxO1 ↓;	AS-IV
		Beclin1 ↑;LC3 ↑	
抗氧化应激	足细胞	①GSK-3β ↓;NOS ↓;Ros ↓;Nrf2 ↑;	AS-IV
		HO-1 ↑	
		②Klotho ↑;FoxO1-mediated ↑;NOS ↓;	AS-IV
		Ros ↓;Nrf2 ↑;HO-1 ↑	

3 总结与展望

《灵枢·五变》载:“五脏皆柔弱者,善病消瘴”,提出脏腑亏虚之人更易罹患消渴。中医学认为 DKD 是由于消渴病日久失治,肾之元阳耗损,浊毒瘀热内生,阻塞三焦,终致“关格”危候,因此其根本在于“本虚”,基本病理改变是“本虚标实”。而黄芪为“补气之长”,善补肺、脾、肾三脏之亏损,补益之中又可行血脉中瘀滞、利小便以消水肿,实为 DKD 病变之良药。通过梳理发现,AS-IV 与 APS 主要是从抗细胞凋亡、抗纤维化、自噬、抗氧化应激等途径发挥作用,能够减轻 GMcs、足细胞、肾小管间质细胞等肾脏固有细胞的损伤。细理其作用机制,主要涉及的通路有:1)通过 ER、miR-378/TRAF5、AMPK、Wnt/Axin-1/β-catenin 等凋亡途径抑制细胞凋亡;2)通过 TGF-β、NF-κB、CX3CL1-RAF、NLRP3 等通路降低炎症反应及降解细胞外基质,抑制组织纤维化进展;3)通过 PI3K/Akt 途径增强坏死

组织的自噬能力,以及 GSK-3β 途径增强抗氧化能力以改善肾损伤。进一步将得到的通路和相关靶点和进行关联分析,发现在抗细胞凋亡、自噬与氧化应激方面,AS-IV 与 APS 主要通过激活 AMPK 信号通路发挥治疗作用。AMPK 激活后,下游通路 ER、PI3K、SIRT1、GSK-3β、P53、NF-κB、JAK 等因子的表达受到抑制,进而降低下游通路引发的细胞凋亡、细胞因子释放和降低氧化应激反应,改善组织的损伤。而在抗组织纤维化方面,AS-IV 与 APS 均与 TGF-β1 密切相关。当 TGF-β1 表达受到抑制时,其下游蛋白亦减少,从而减少细胞外基质的沉积。同时 TGF-β1 的减少也降低了其对 MMPs 的抑制,组织对细胞外基质的清除能力得以恢复,故而延缓组织纤维化进展。因此,AMPK、TGF-β1 可能是 AS-IV 与 APS 治疗 DKD 的关键靶点。

综上,AS-IV 和 APS 是通过多途径、多靶点发挥对 DKD 的治疗作用。其中 AMPK、TGF-β1 可作为 AS-IV 和 APS 治疗 DKD 的关键靶点,这为黄芪防治 DKD 的作用机制研究提供了更多思路和方向。因此,今后须更加全面而深入地挖掘黄芪效应成份的药理作用及机制,为防治 DKD 提供更多坚实可靠的依据。

参考文献

[1] UMANATH K,LEWIS JB. Update on diabetic nephropathy:Core curriculum 2018[J]. Am J Kidney Dis,2018,71(6):884-895.

[2] 王宓,左力. 糖尿病肾病诊治专家共识解读[J]. 临床内科杂志,2020,37(9):675-678.

[3] 黄雅兰,黄国东,蔡林坤,等. 壮药复方仙草颗粒治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对患者内皮功能、血液流变学、免疫功能的影响[J]. 中国全科医学,2020,23(24):3086-3093.

[4] 王杰,李冰. 2 型糖尿病肾病病理改变与肾脏预后的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(1):85-87.

[5] YIN JN,JIANG J,WANG HJ,et al. Protective effects of spec-neuzhenide on renal injury in rats with diabetic nephropathy[J]. Open Medicine,2019,14(1):740-747.

[6] 五十二病方[M]. 马王堆汉墓帛书整理小组. 北京:文物出版社,1979:94.

[7] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:560.

[8] 刘娅,陈永华,徐寒松,等. 挖掘整理黄芪在中医古籍中的应用[J]. 中国民族民间医药,2023,32(6):78-81.

[9] 周家林,慕泽阳,钟国跃,等. 黄芪属植物化学成分及生物活性研究进展[J]. 中成药,2021,43(7):1845-1850.

[10] QI Y,GAO F,HOU L,et al. Anti-inflammatory and immunostimulatory activities of as tragaloside[J]. Am J Chin Med,2017,45(6):1157-1167.

[11] ZENG P,LI J,CHEN Y,et al. The structures and biological func-

- tions of polysaccharides from traditional Chinese herbs[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163: 423-444.
- [12] 迟家敏. 实用糖尿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 578-600.
- [13] BONNER R, ALBAJRAMI O, HUDSPETH J, et al. Diabetic kidney disease[J]. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 2020, 47(4): 645-659.
- [14] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2019[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(Suppl 1): S124-S138.
- [15] WANG XL, HU CF, TANG LY, et al. Effects and mechanism of high ARNO expression on the permeability of human renal glomerular endothelial cells under high glucose condition[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(1): 55-61.
- [16] PERSSON F, ROSSING P. Diagnosis of diabetic kidney disease: State of the art and future perspective[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2018, 8(1): 2-7.
- [17] LU X, ZHU X, YU M, et al. Profile analysis reveals transfer RNA fragments involved in mesangial cells proliferation[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2019, 514(4): 1101-1107.
- [18] 杨光, 黎小燕, 吴乙俤, 等. 敲低微小 RNA-377 表达可抑制高糖诱导的人肾小球系膜细胞增殖及炎症反应[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(6): 446-452.
- [19] HU H, TIAN M, DING C, et al. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 9: 3083.
- [20] CHIANG C K, WANG C C, LU T F, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress, autophagy, and apoptosis in advanced glycation end products-induced glomerular mesangial cell injury[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 34167.
- [21] 王增四, 高文, 陈丹, 等. 黄芪甲苷抑制内质网应激及 CHOP 信号通道改善衣霉素诱导的系膜细胞凋亡[J]. *医药导报*, 2022, 41(2): 150-154.
- [22] 马娟娟, 任磊, 刘红梅. 加味参芪地黄汤对糖尿病肾病患者氧化应激指标及血清转化生长因子 β_1 、基质金属蛋白酶-9、金属蛋白酶组织抑制剂 1 水平的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(4): 826-830.
- [23] WU Z, YIN W, SUN M, et al. B2Ca Mediates dysfunction in high glucose induced mesangial cell injury via TGF- β_1 /Smad 2/3 Signaling Pathways[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2020: 3260728.
- [24] AL-ONAZI AS, AL-RASHEED NM, ATTIA HA, et al. Ruboxistaurin at -tenuates diabetic nephropathy via modulation of TGF- β_1 /Smad and GRAP pathways[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(2): 219-232.
- [25] VOELKER J, BERG PH, SHEETZ M, et al. Anti-TGF- β_1 antibody therapy in patients with diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(3): 953-962.
- [26] 李承德, 王煜, 曲敬蓉, 等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠肾脏 TGF- β_1 /Smads 信号通路的影响[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(4): 512-516.
- [27] QIAN M, CUICUI C, HUANKUN L, et al. Astragaloside IV inhibits excessive mesangial cell proliferation and renal fibrosis caused by diabetic nephropathy via modulation of the TGF- β_1 /Smad/miR 192 signaling pathway[J]. *Exp TherMed*, 2019, 18(4): 3053-3061.
- [28] QIU GZ, TIAIV W, FU HT, et al. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 417(1): 135-141.
- [29] 易红, 彭睿, 孙艳, 等. IncRAN-Gm4419 对高糖培养的肾小球系膜细胞增殖和纤维化的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(3): 216-222.
- [30] 姜文豪, 易红, 彭睿, 等. 长链非编码 RNA Gm4419 通过 NF- κ B 信号通路调控高糖下系膜细胞炎症因子的表达[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(7): 577-583.
- [31] 南丽红, 彭卫华, 黄枚, 等. 筋骨草总黄酮含药血清对肾小球系膜细胞 p38MAPK/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(8): 3764-3767.
- [32] 徐蕾, 赵宝玲, 唐田坡, 等. 益气化痰中药通过调节 NF- κ B 的活性抑制 MMP-2、MMP-9 的表达延缓系膜增生性肾小球肾炎的纤维化进程[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7): 3001-3005.
- [33] 顾叶云, 胡莹杰, 徐蕾, 等. 黄芪、水蛭有效组分对经脂多糖诱导增生的大鼠肾小球系膜细胞 $\text{IKK}\beta$ /NF- κ B、PDGF-BB 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(2): 866-868.
- [34] LEIDAL AM, LEVINE B, DEBNATH J. Autophagy and the cell biology of age-related disease[J]. *Nature cell biology*, 2018, 20(12): 1338-1348.
- [35] 周路平, 陈娇, 徐勇, 等. RIPK2 介导自噬对高糖诱导的小鼠肾系膜细胞 ROS、caspase-1 及 IL-1 β 表达的激活作用[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(10): 1389-1396.
- [36] 赵静, 张丽英, 康红霞. 基于自噬途径探讨黄芪甲苷抑制糖尿病肾病系膜细胞 NLRP3 炎症小体活化通路及机制[J]. *中医药导报*, 2021, 27(9): 41-46.
- [37] 马可可, 鞠营辉, 陈青青, 等. 黄芪甲苷对 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织 PI3K/Akt/FoxO1 信号调控的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(2): 74-81.
- [38] NAGATA M. Podocyte injury and its consequences[J]. *Kidney International*, 2016, 89(6): 1221-1230.
- [39] REIDY K, SUSZTAK K. Epithelial-mesenchymal transition and podocyte loss in diabetic kidney disease[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2009, 54(4): 590-593.
- [40] 钟永忠, 曾彩虹. 足细胞足突融合的机制及意义[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2014, 23(6): 548-552.
- [41] 康文武, 唐倩, 严江天, 等. 糖尿病肾病中足细胞损伤机制的研究进展[J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2023, 52(2): 270-275.
- [42] XUE R, GUI D, ZHENG L, et al. Mechanistic insight and management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2017: 1839809.
- [43] SHENG J, LI H, DAI Q, et al. NR4A1 promotes diabetic nephropa-

- thy by activating Mff-mediated mitochondrial fission and suppressing parkin-mediated mitophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(4):1675-1693.
- [44] ZHOU H, SHI C, HU S, et al. B11 is associated with microvascular protection in cardiac ischemia reperfusion injury via repressing Syk-Nox2-Drp1-mitochondrial fission pathways [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(3):599-615.
- [45] ZHOU H, WANG S, ZHU P, et al. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission [J]. *Redox Biology*, 2018, 15:335-346.
- [46] 邓文娟, 王利, 彭文. 黄芪甲苷对高糖环境下足细胞线粒体分裂的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(8):804-807.
- [47] WU F, YAO DS, LAN TY, et al. Berberine prevents the apoptosis of mouse podocytes induced by TRAF5 overexpression by suppressing NF- κ B activation [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 41(1):555-563.
- [48] 缪晓杰, 桂定坤, 陈玉强, 等. 芪甲苷改善高糖诱导的足细胞损伤和线粒体功能障碍并抑制 Notch 通路激活 [J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2023, 44(1):135-141.
- [49] 文玉敏, 周学锋, 徐杨, 等. 黄芪甲苷 IV 对高糖诱导的小鼠足细胞损伤的保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(19):2614-2617, 2626.
- [50] XING L, FANG J, ZHU B, et al. Astragaloside IV protects against podocyte apoptosis by inhibiting oxidative stress via activating PPAR γ -Klotho-FoxO1 axis in diabetic nephropathy [J]. *Life Sciences*, 2021, 269:119068.
- [51] GOU R, CHEN J, SHENG S, et al. KIM-1 mediates high glucose-induced autophagy and apoptosis in renal tubular epithelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(6):2479-2488.
- [52] JIAO X, LI Y, ZHANG T, et al. Role of Sirtuin3 in high glucose-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells [J]. *Biochem-Biophys Res Commun*, 2016, 480(3):387-393.
- [53] CHEN SJ, LV LL, LIU BC, et al. Crosstalk between tubular epithelial cells and glomerular endothelial cells in diabetic kidney disease [J]. *Cell Proliferation*, 2020, 53(3):e12763.
- [54] GOU R, CHEN J, SHENG S, et al. KIM-1 mediates high glucose-induced autophagy and apoptosis in renal tubular epithelial cells [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016, 38(6):2479-2488.
- [55] GUO K, LU J, HUANG Y, et al. Protective role of PGC-1 α in diabetic nephropathy is associated with the inhibition of ROS through mitochondrial dynamic remodeling [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0125176.
- [56] GILBERT RE. Proximal tubulopathy: Prime mover and key therapeutic target in diabetic kidney disease [J]. *Diabetes*, 2017, 66(4):791-800.
- [57] RAUT SK, KHULLAR M. Oxidative stress in metabolic diseases: Current scenario and therapeutic relevance [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2023, 478(1):185-196.
- [58] LIM W, YANG C, JEONG M, et al. Coumestrol induces mitochondrial dysfunction by stimulating ROS production and calcium ion influx into mitochondria in human placental choriocarcinoma cells [J]. *MHR: Basic Science of Reproductive Medicine*, 2017, 23(11):786-802.
- [59] 徐雪垠. 黄芪多糖通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 途径对糖尿病肾病肾小管上皮细胞线粒体的影响 [J]. *山东医药*, 2020, 60(5):33-37.
- [60] 鲍芳, 宋杰, 代喆, 等. 黄芪多糖通过失活 Wnt 信号通路抑制高糖诱导下肾小管上皮细胞凋亡 [J]. *中药材*, 2019, 42(2):414-417.
- [61] JU Y, SU Y, CHEN Q, et al. Protective effects of Astragaloside IV on endoplasmic reticulum stress-induced renal tubular epithelial cells apoptosis in type 2 diabetic nephropathy rats [J]. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, 2019, 109:84-92.
- [62] LABERNADIE A, KATO T, BRUGUÉS A, et al. A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion [J]. *Nature Cell Biology*, 2017, 19(3):224-237.
- [63] CHUNG Y, FU E, CHIN YT, et al. Role of Shh and TGF in cyclosporine-enhanced expression of collagen and α -SMA by gingival fibroblast [J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2015, 42(1):29-36.
- [64] HU Y, TANG W, LIU W, et al. Astragaloside IV Alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition via CX3CL1-RAF/MEK/ERK signaling pathway in diabetic kidney disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:1605-1620.
- [65] WANG YN, ZHAO SL, SU YY, et al. Astragaloside IV attenuates high glucose-induced EMT by inhibiting the TGF- β /Smad pathway in renal proximal tubular epithelial cells [J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(6):BSR20190987.
- [66] 袁计红, 段连香, 臧秀娟, 等. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化 NLRP3/Caspase-1 表达的研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2022, 23(11):998-1001, 1036.
- [67] SHEU ML, SHEN CC, JHENG JR, et al. Activation of PI3K in response to high glucose leads to regulation of SOCS-3 and STAT1/3 signals and induction of glomerular mesangial extracellular matrix formation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):16925-16938.
- [68] 郭晓玲, 康丽霞, 任美芳, 等. 黄芪多糖对糖尿病肾病肾小管上皮细胞凋亡、转分化及 ROS 含量的影响研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(3):388-392.
- [69] ZHU Y, ZHU C, YANG H, et al. Protective effect of ginsenoside Rg5 against kidney injury via inhibition of NLRP3 inflammasome activation and the MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Pharmacological Research*, 2020, 155:104746.

(收稿日期:2023-04-21)

[编辑:徐琦]