

黄芪主要活性成分对糖尿病肾病的疗效机制研究进展

倪慧明^{1,2}, 董哲毅², 陈香美^{1,2*}

¹广东药科大学中药学院, 广州 510006; ²解放军总医院肾病科/解放军肾脏病研究所/肾脏疾病国家重点实验室/国家慢性肾脏病临床医学研究中心/肾脏疾病研究北京市重点实验室, 北京 100853

[摘要] 糖尿病肾病(DN)是糖尿病的常见并发症, 是最终导致终末期肾病(ESRD)的主要原因之一。目前, 由于DN的发病机制尚未明确, 所以缺乏有效的治疗措施。黄芪作为我国的传统中药材, 常用于DN的治疗。黄芪中含有黄芪甲甙(AS-IV)及黄芪多糖(APS)两种主要活性成分, 可有效减轻蛋白尿, 保护肾脏功能。该文从调节内质网应激(ERS)、抗炎、减少细胞凋亡、抑制纤维化、调节糖脂代谢等方面对AS-IV及APS治疗DN的机制进行综述, 为其进一步应用于DN的临床治疗提供依据。

[关键词] 糖尿病肾病; 黄芪甲甙; 黄芪多糖

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0577-7402(2021)03-0294-06

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.03.13

Research progress of the curative effects of main active components of *Astragalus membranaceus* in treatment of diabetic nephropathy

Ni Hui-Ming^{1,2}, Dong Zhe-Yi², Chen Xiang-Mei^{1,2*}

¹School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

²Department of Nephrology, Chinese PLA General Hospital/Chinese PLA Institute of Nephrology/State Key Laboratory of Kidney Diseases/National Clinical Medicine Research Center for Chronic Kidney Diseases/ Beijing Key Laboratory of Kidney Diseases, Beijing 100853

*Corresponding author, E-mail: xmchen301@126.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81700629), the National Key Research and Development Program (2016YFC1305503, 2018YFC1704203), and the Science and Technology Project of Beijing (D171100002817002)

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN) is a common complication of diabetes, and is one of the main causes of end stage renal disease (ESRD). At present, the practical therapeutic method for DN is still lacked due to unclear pathogenesis. However, as a traditional Chinese medicine, astragalus, especially *Astragalus membranaceus*, is commonly used in the treatment of DN. The main active ingredients of *Astragalus membranaceus* include astragaloside IV (AS-IV) and astragalus polysaccharide (APS), which can effectively reduce proteinuria and protect renal function. The mechanism of AS-IV and APS in treatment of DN was reviewed in present article including regulation of endoplasmic reticulum stress (ERS), anti-inflammatory, reducing cell apoptosis, inhibiting fibrosis, and regulating metabolism of sugar and lipid, in order to provide reference for the research and clinical application.

[Key words] diabetic nephropathy; astragaloside IV; astragalus polysaccharide

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是典型的糖尿病微血管病变^[1], 也是糖尿病最常见的并发症^[2]。近年来, DN的发病率急剧增高, 1980—2019年中国约有21.8%的2型糖尿病患者罹患DN^[3]。DN临床上常表现为尿蛋白水平升高及肾小球滤过率降低, 其机制为血流动力学的改变及肾小球滤过屏障受损^[4-5]。DN患者的入球小动脉扩张及出球小动

脉阻力增加, 使肾小球呈高灌注、高滤过状态, 从而导致肾小球系膜细胞增生、基底膜增厚, 肾小球硬化伴结节性系膜病变等组织病理学改变^[6]。目前, 血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体阻滞剂的应用是延缓DN进程的重要手段, 但仍然有较多患者继续进展至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)^[7]。新近的研究表明, 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂可有效降低血糖, 控制蛋白尿的发生, 降低肾衰竭及心血管事件的发生率^[8], 对DN有良好的治疗作用, 但有小部分患者在使用此药物时会发生生殖器真菌感染、糖尿病酮症酸中毒等不良反应^[9]。因此, 为了有效控制DN的发展, 阻止DN进程, 须探索更多高效、安全的治疗药物。

[基金项目] 国家自然科学基金(81700629); 国家重点研发计划(2016YFC1305503, 2018YFC1704203); 北京市科技计划(D171100002817002)

[作者简介] 倪慧明, 硕士研究生, 主要从事糖尿病肾病方面的研究。E-mail: nihm126@126.com

[通信作者] 陈香美, E-mail: xmchen301@126.com

在我国,以黄芪为代表的中草药已广泛应用于DN的临床治疗。黄芪是豆科多年生草本植物——蒙古黄芪*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao或膜荚黄芪*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.的干燥根,具有补气升阳,利尿消肿等功效^[10]。黄芪所含化学成分复杂,主要包括黄酮类、皂苷类、多糖类及氨基酸类物质^[11]。其中黄芪甲甙(astragaloside IV, AS-IV)及黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS)是其主要活性成分^[12-13]。本文主要对AS-IV及APS治疗DN的机制进行综述,旨在为其进一步的药理研究及临床应用提供理论依据。

1 黄芪主要活性成分的药理作用

AS-IV及APS均具有抗炎、抗氧化、免疫调节、抗肿瘤等药理作用^[12-14]。AS-IV可抑制促炎细胞因子的产生,增加 γ 干扰素的基因表达,增强免疫应答,对扩张型心肌病、乙型肝炎病毒感染等疾病具有潜在的治疗作用;调节线粒体自噬,保护线粒体功能,发挥抗氧化活性^[14];调节过度免疫反应,增加细胞毒性T淋巴细胞,从而减少肿瘤细胞的侵袭及转移,控制肿瘤进展;还可治疗多发性硬化、类风湿关节炎等自身免疫性疾病^[12]。许多研究表明,AS-IV对心^[15]、肺^[16]、肾脏^[17]及神经系统^[18]均有保护作用。APS可通过增强T细胞、B细胞等免疫细胞的功能,提高免疫调节活性^[13]。有研究发现,APS对肾结石有预防和治疗作用^[19]。此外,APS不仅能增强化疗药物的抗癌作用^[14],还能明显抑制并杀灭肿瘤细胞^[20]。

2 黄芪主要活性成分对DN的疗效作用机制

DN发病机制复杂,多种致病因素如内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)、炎症、细胞损伤及凋亡、肾组织纤维化、糖脂代谢异常等,均可导致糖尿病肾损害。AS-IV及APS对上述致病因素具有明显的抑制及改善作用。

2.1 调节内质网应激

内质网是蛋白质折叠的“工厂”,是分泌性蛋白及生物膜蛋白加工并转运至高尔基体的关键场所,也是细胞内 Ca^{2+} 存储的重要部位。当发生某些病理生理应激时,会导致内质网腔内众多未折叠蛋白及错误折叠蛋白积聚,内质网内环境及 Ca^{2+} 稳态失衡,从而引发过度的ERS^[21]。内质网膜上存在3种蛋白传感器——蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)、肌醇依赖酶1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)及活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6),均为介导ERS的重

要分子,能够调节内质网级联反应通路^[22]。ERS参与了包括DN在内的多种肾脏疾病的病理生理过程,因此,通过药物治疗恢复内质网功能的平衡,是预防或阻止肾脏疾病进展的有效方法^[23]。有研究发现,APS可通过抑制PERK磷酸化,降低ERS标志物CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)的同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)水平,从而恢复内质网功能稳态^[24]。Guo等^[25-26]采用自发性和诱发性两种糖尿病动物模型,即db/db小鼠和链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠进行研究,均发现小鼠肾脏组织中PERK、IRE-1 α 、ATF6及其下游靶点被激活,CHOP表达明显升高,磷酸化c-Jun氨基末端激酶(c-JunN-terminal kinase, JNK)和裂解的半胱氨酸天门冬氨酸蛋白水解酶(caspase)-12等ERS诱导细胞凋亡的因子表达增加,以上情况均可由AS-IV逆转。另有研究发现,AS-IV可减少DN大鼠肾组织中ERS标志物——葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)的表达,抑制过度ERS的发生^[27]。综上,黄芪的主要活性成分可通过抑制PERK、IRE-1 α 、ATF6所介导的ERS信号通路的活化,降低CHOP、GRP78等ERS相关蛋白的表达水平,从而减轻ERS及其诱导的细胞凋亡,发挥对DN的保护作用。

2.2 抗炎、减少细胞凋亡

2.2.1 抗炎

炎症是DN病程进展的中心环节。在DN动物模型及患者肾组织中均发现炎性细胞浸润,随着炎性细胞大量聚集,肾小球、肾小管出现严重损害。因此,抗炎是减缓DN进展的有效方式之一。在DN病理发展过程中,不同的代谢途径及细胞因子被激活,如Janus激酶/信号转导和转录激活因子(Janus tyrosine kinase/signal transducer and transcription activator, JAK/STAT)信号通路,核转录因子 κ B(the nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B)、核转录因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)等^[28]。AS-IV可通过作用于以上通路或细胞因子,减轻炎症反应及细胞凋亡^[29-31]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)是影响DN患者体内巨噬细胞积聚的关键,而某些炎性因子诱导的MCP-1表达则成为肾脏炎症发生的启动因素。有观点认为,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 是MCP-1最有效的诱导剂^[28]。AS-IV可抑制db/db小鼠MCP-1及TNF- α 的表达上调,减轻肾脏炎症,降低蛋白尿,有效改善肾小球肥大及系膜基质增厚^[25]。

2.2.2 减少足细胞凋亡

足细胞是维持肾小球滤

过膜屏障功能及结构的主要细胞,也称肾小球脏层上皮细胞。目前,保护足细胞已成为治疗肾小球损伤的有效方式之一^[32]。微小RNA(microRNA, miRNA)及长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)与足细胞的损伤及凋亡密切相关,二者均属于非编码RNA,可以RNA的形式参与蛋白编码基因的调控。TNF受体相关因子5(tumor-necrosis factor receptor-associated factor 5, TRAF5)是TRAF家族的成员之一,参与NF- κ B等炎性因子的激活,TRAF5过表达可明显抑制细胞活性,诱导足细胞凋亡^[33]。研究发现,AS-IV可使高糖诱导的小鼠足细胞miR-378表达增高,而miR-378可靶向负调控TRAF5,因此,AS-IV可通过miR-378/TRAF5信号通路抑制足细胞凋亡,miR-378及TRAF5可作为治疗DN的新靶点^[34]。DN还受某些lncRNA的调节。研究发现,长链非编码RNA-牛磺酸上调基因1(lncRNA-TUG1)与TRAF5表达呈负相关,而AS-IV可调节二者的平衡,通过升高lncRNA-TUG水平,降低TRAF5的过表达,从而减轻高糖诱导的足细胞凋亡,对DN起靶向治疗作用^[35]。

2.2.3 减少内皮细胞凋亡 内皮功能障碍是DN的病理特征之一^[36]。内皮型一氧化氮合酶(endothelial NO synthase, eNOS)在肾脏疾病中不仅发挥调节血管生成的作用,还能修复内皮细胞损伤,激活内皮细胞一氧化氮(nitric oxide, NO)的释放。糖尿病患者体内eNOS活性受到抑制,NO的生成量及生物利用度大大降低,导致内皮功能障碍,成为DN的起始环节^[37]。eNOS的活性还可通过其磷酸化来调节。AS-IV可加速DN大鼠体内血清及肾组织中的NO合成,促进eNOS磷酸化,明显增强其活性,减轻内皮细胞损伤,同时在高糖环境下,AS-IV还可降低人肾小球内皮细胞的通透性,减少细胞凋亡^[38]。

2.2.4 减少肾小管上皮细胞凋亡 DN的病理因素还包括肾小管上皮细胞损伤,当其损伤加重时,可加速DN向ESRD的进展^[39]。Ju等^[27]建立高脂饮食及小剂量STZ诱导的DN大鼠模型,模型组出现典型的肾小管上皮细胞损伤表现,包括肿胀、肥大、脱落,肾小管空泡样变、基底膜增厚,间质胶原沉积等特征性病理改变,AS-IV治疗后上述组织病理学改变明显好转,凋亡相关蛋白Bax/Bcl-2的比值下调,裂解的caspase-3表达水平降低,细胞凋亡减少。Wang等^[31]采用TUNEL染色法检测高糖诱导的HK-2细胞凋亡情况,模型组中阳性细胞数量明显多于对照组,而经AS-IV处理后HK-2凋亡明显减少。Nrf2是外源性毒性物质及氧化应激的靶点,具有关键的防御效应。抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)可启动解毒及抗氧化应激

的基因转录,保护细胞生物系统免受外源性毒物及氧化剂的损害^[40]。AS-IV可增强Nrf2及其下游基因——血红素加氧酶-1(HO-1)、Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)、醌氧化还原酶1(NQO1)mRNA的表达,调节Nrf2/ARE信号通路,从而对高糖诱导的HK-2细胞凋亡及氧化应激损伤发挥保护作用^[31]。APS也具有同样显著的效应。在高糖条件下,APS可通过下调JAK/STAT信号通路,抑制HK-2细胞凋亡及转分化的发生,并能减少细胞内活性氧簇(Reactive oxygen species, ROS)的生成和氧化损伤^[29]。APS对HK-2细胞的保护作用还与其抑制Wnt信号通路相关^[41]。由此可见,黄芪主要活性成分能够抑制Bax、caspase-3等细胞凋亡蛋白的表达,增强Nrf2及其靶基因HO-1、Keap1、NQO1的mRNA表达水平,调节Nrf2/ARE通路,减轻氧化应激导致的细胞损伤,并可抑制JAK/STAT及Wnt信号通路,减少肾小管上皮细胞凋亡,最终延缓DN的病理进程。

2.3 抑制纤维化进程 在DN进展过程中,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积可导致肾纤维化的发生。转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)是肾脏炎症及纤维化发展的重要因子,与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)密切相关,TGF- β_1 过表达可加剧ECM的累积。Wang等^[30]发现,在高糖诱导的小鼠永生生化足细胞中,AS-IV可抑制TGF- β_1 的表达,并可激活沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)-NF- κ B通路,抑制高糖诱导的足细胞EMT;此外,AS-IV可减少KK-Ay小鼠的微量白蛋白尿,并减轻ECM的过度沉积及肾脏纤维化。TGF- β_1 可通过调控下游的信号分子发挥其生物学效应。Smad3及Smad7均为TGF- β_1 的下游分子。在高糖条件下,Smad3表达增多可引发肾脏纤维化及炎症,进而导致肾功能障碍^[42]。同时,Smad7可负调控Smad3的活化。Mao等^[43]研究发现,AS-IV可降低miR-192和TGF- β_1 、Smad3、肌动蛋白 α 、I型胶原蛋白等纤维化相关蛋白的表达,增加Smad7的表达,并呈剂量依赖性地减轻高糖诱导的大鼠系膜细胞增殖,其机制可能是通过TGF- β_1 /Smad/miR-192通路抑制肾纤维化的产生及系膜细胞的过度增殖。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)为一类含锌的肽链内切酶,可降解ECM,是观察DN预后的重要因子。组织金属蛋白酶抑制因子(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMP)为MMP的抑制剂,这两种蛋白对维持ECM合成及降解的平衡具有积极的作用^[40]。有研究发

现, APS可抑制TGF- β_1 /Smad信号通路, 调控其下游信号分子, 升高MMP-2、MMP-9的表达, 并降低TIMP-1、TIMP-2的表达, 最终可减轻肾脏纤维化损伤^[44]。

2.4 调节糖、脂代谢 众所周知, 糖类及脂肪代谢异常是糖尿病的典型特征。在2型糖尿病的进程中, 代谢器官及组织中胰岛素敏感性逐渐丧失, 出现胰岛素抵抗, 最终发生胰岛 β 细胞功能衰竭, 导致高血糖及其他并发症的发生。改善胰岛素敏感性是治疗2型糖尿病及DN等代谢性疾病的有效方式。脂肪组织是胰岛素刺激葡萄糖摄取的主要靶点, 胰岛素抵抗则会影响葡萄糖的摄取。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)及C/EBP α 是脂肪细胞形成过程中的两个关键转录因子, 可诱导前体脂肪细胞向脂肪细胞分化, 参与葡萄糖和脂质代谢。Zhang等^[45]采用小鼠3T3-L1前体脂肪细胞进行研究, 发现APS可促进细胞增殖, 使细胞内PPAR γ 和C/EBP α 的表达升高, 此外, 负责摄取葡萄糖的主要转运蛋白——葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, Glut4)的mRNA及蛋白表达水平升高, 且AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)含量也明显增加。AMPK参与了机体的能量代谢过程, 是调控能量代谢及胰岛素敏感性的中间环节, 其活性与胰岛素敏感性呈正相关。以上结果均表明, APS可增加脂肪细胞对葡萄糖的摄取, 并激活AMPK, 从而提高胰岛素敏感性。

AS-IV是一种新型的PPAR γ 激动剂^[46], 可增强db/db小鼠PPAR γ 的表达, 从而调节小鼠体内的葡萄糖稳态及脂质代谢^[25]。以PPAR γ 为靶点进行靶向治疗是维持血糖水平和脂质稳态的有效方式。肾脏内脂质沉积及过量游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)累积可导致肾小管上皮细胞损伤, 而AS-IV可减少脂质在HK-2细胞内的沉积, 减轻细胞损伤及凋亡^[47]。体内脂质代谢异常可导致肾脏纤维化, 而恢复脂肪酸代谢则可避免肾脏纤维化的发生^[48]。Su等^[49]发现, AS-IV可下调棕榈酸酯诱导的人肾小球系膜细胞(human glomerular mesangial cells, HMCs)中CD36的表达, 减少FFAs的吸收, 从而抑制HMCs纤维化及氧化应激的发生。CD36是FFAs摄取的主要转运蛋白, 在调控糖尿病等代谢性疾病中具有重要意义。

3 总结与展望

在DN等代谢性疾病的治疗过程中, 寻找有效的靶向治疗方案十分关键。国际上对中医药治疗越来越重视, 且对中药的药理研究也日渐深入。黄芪

是中医组方应用中最经典、最常用的中药之一, 其主要活性成分AS-IV及APS在治疗DN方面具有积极的作用。首先, 可抑制PERK、IRE-1 α 、ATF6等介导ERS发生的主要分子的活化, 调节内质网级联反应通路, 恢复内质网功能稳态, 预防DN进展; 其次, 作用于肾小管上皮细胞, 下调JAK/STAT信号通路及Wnt信号通路, 上调Nrf2/ARE信号通路, 从而抑制细胞凋亡, 抑制高糖诱导的足细胞NF- κ B、MCP-1、TNF- α 等炎症因子的表达, 减轻肾脏炎症反应; 再次, 作用于系膜细胞, 可抑制TGF- β_1 /Smad信号通路, 减轻系膜细胞的异常增殖, 调控MMP系列分子, 平衡ECM的合成与降解, 减轻肾脏的纤维化程度; 最后, 增加PPAR γ 及C/EBP α 的表达, 提高胰岛素敏感性, 增强脂肪细胞摄取葡萄糖的能力, 减轻糖脂代谢紊乱。

有学者基于系统药理学的方法, 从分子水平到病理水平深入探讨了AS-IV治疗DN的作用机制, 发现AS-IV可通过多靶点多通路协同治疗DN, 为后续探索中药有效成分提供了全新的方法及思路^[50]。目前, 黄芪及其活性成分APS、AS-IV均已研制出注射剂型, 但未广泛应用于临床, 不良反应也未见明确报道。因此, 未来须更深入而全面地挖掘黄芪活性成分的药理作用, 以期对DN的临床治疗提供更为可靠的理论依据。

【参考文献】

- [1] Chen BX, Zhang L, Wu LL, *et al.* Research progress on the mechanism of endothelial cells injury in diabetic nephropathy[J]. Med J Chin PLA, 2020, 45(8): 876-883. [陈碧霞, 张利, 吴玲玲, 等. 糖尿病肾病内皮细胞损伤机制的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(8): 876-883.]
- [2] Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, *et al.* Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(12): 4343-4410.
- [3] Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a meta-analysis of observational studies[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 2315607.
- [4] American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2019[J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1): S124-S138.
- [5] 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. [王小龙, 胡成芳, 唐璐瑶, 等. 高糖条件下高表达ARNO对人肾小球内皮细胞通透性的影响及其作用机制[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(1): 55-61.]
- [6] 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.
- [7] Zhong Y, Lee K, Deng Y, *et al.* Arctigenin attenuates diabetic

- kidney disease through the activation of PP2A in podocytes[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4523.
- [8] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2295-2306.
- [9] Fitchett D. A safety update on sodium glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(Suppl 2): 34-42.
- [10] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Volume 1 [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 323-324. [国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 323-324.]
- [11] Li X, Qu L, Dong Y, *et al.* A review of recent research progress on the Astragalus genus[J]. Molecules, 2014, 19(11): 18850-18880.
- [12] Qi Y, Gao F, Hou L, *et al.* Anti-inflammatory and immunostimulatory activities of astragalosides[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(6): 1157-1167.
- [13] Zeng P, Li J, Chen Y, *et al.* The structures and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 163: 423-444.
- [14] Shan H, Zheng X, Li M. The effects of *Astragalus membranaceus* active extracts on autophagy-related diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 1904.
- [15] Jiang M, Ni J, Cao Y, *et al.* Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury from oxidative stress by regulating succinate, lysophospholipid metabolism, and ROS scavenging system[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9137654.
- [16] Qian W, Cai X, Qian Q, *et al.* Astragaloside IV modulates TGF- β 1-dependent epithelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4354-4365.
- [17] Cao Y, Zhang L, Wang Y, *et al.* Astragaloside IV attenuates renal fibrosis through repressing epithelial-to-mesenchymal transition by inhibiting microRNA-192 expression: *in vivo* and *in vitro* studies[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(8): 5029-5038.
- [18] Lin J, Pan X, Huang C, *et al.* Dual regulation of microglia and neurons by Astragaloside IV-mediated m TORC1 suppression promotes functional recovery after acute spinal cord injury[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 671-685.
- [19] Han J, Guo D, Sun X, *et al.* Repair effects of astragalus polysaccharides with different molecular weights on oxidatively damaged HK-2 cells[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 9871.
- [20] Li W, Hu X, Wang S, *et al.* Characterization and anti-tumor bioactivity of astragalus polysaccharides by immunomodulation[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 145: 985-997.
- [21] Cheang WS, Wong WT, Zhao L, *et al.* PPAR δ is required for exercise to attenuate endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction in diabetic mice[J]. Diabetes, 2017, 66(2): 519-528.
- [22] Reyes-Fermin LM, Aparicio-Trejo OE, Avila-Rojas SH, *et al.* Natural antioxidants' effects on endoplasmic reticulum stress-related diseases[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 138: 111229.
- [23] Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(11): 681-696.
- [24] Lu Y, Xing QQ, Xu JY, *et al.* Astragalus polysaccharide modulates ER stress response in an OVA-LPS induced murine model of severe asthma[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 93(Pt A): 995-1006.
- [25] Guo H, Cao A, Chu S, *et al.* Astragaloside IV attenuates podocyte apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress through upregulating sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2 expression in diabetic nephropathy[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 500.
- [26] Guo H, Wang Y, Zhang X, *et al.* Astragaloside IV protects against podocyte injury *via* SERCA2-dependent ER stress reduction and AMPK α -regulated autophagy induction in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6852.
- [27] 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]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 84-92.
- [28] Donate-Correa J, Luis-Rodriguez D, Martin-Nunez E, *et al.* Inflammatory targets in diabetic nephropathy[J]. J Clin Med, 2020, 9(2): 458.
- [29] Guo XL, Kang LX, Ren MF, *et al.* Effect of astragalus polysaccharides on apoptosis, transdifferentiation and ros content in renal tubular epithelial cells of diabetic nephropathy[J]. Chin J Immunol, 2018, 34(3): 388-392. [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.]
- [30] Wang X, Gao Y, Tian N, *et al.* Astragaloside IV inhibits glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of podocytes through autophagy enhancement *via* the SIRT-NF- κ B p65 axis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 323.
- [31] Wang J, Guo HM. Astragaloside IV ameliorates high glucose-induced HK-2 cell apoptosis and oxidative stress by regulating the Nrf2/ARE signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(6): 4409-4416.
- [32] Torban E, Braun F, Wanner N, *et al.* From podocyte biology to novel cures for glomerular disease[J]. Kidney Int, 2019, 96(4): 850-861.
- [33] 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]. Int J Mol Med, 2018, 41(1): 555-563.
- [34] Lei X, Zhang BD, Ren JG, *et al.* Astragaloside suppresses apoptosis of the podocytes in rats with diabetic nephropathy *via* miR-378/TRAF5 signaling pathway[J]. Life Sci, 2018, 206: 77-83.
- [35] Lei X, Zhang L, Li Z, *et al.* Astragaloside IV/lncRNA-TUG1/TRAF5 signaling pathway participates in podocyte apoptosis of diabetic nephropathy rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 2785-2793.
- [36] Xue M, Shi Y, Pang A, *et al.* Corin plays a protective role *via* upregulating MAPK and downregulating ENOS in diabetic nephropathy endothelial dysfunction[J]. FASEB J, 2020, 34(1): 95-106.
- [37] Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 121.
- [38] Fan Y, Fan H, Zhu B, *et al.* Astragaloside IV protects against diabetic nephropathy *via* activating ENOS in streptozotocin diabetes-induced rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 355.

- [39] Guo HY, Xing ZH, Wang LL, *et al.* Effects of silencing GDF15 gene on high glucose-induced apoptosis and oxidative stress in renal tubular epithelial cells[J]. *J Zhengzhou Univ (Med Sci)*, 2020, 55(3): 368-373. [郭海燕, 邢志华, 王丽丽, 等. 沉默GDF15基因表达对高糖诱导的肾小管上皮细胞凋亡和氧化应激的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2020, 55(3): 368-373.]
- [40] Adelusi TI, Du L, Hao M, *et al.* Keap1/Nrf2/ARE signaling unfolds therapeutic targets for redox imbalanced-mediated diseases and diabetic nephropathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109732.
- [41] Bao F, Song J, Dai Z, *et al.* Astragalus polysaccharide inhibiting the high glucose-induced apoptosis of renal tubular epithelial cells by inactivation of Wnt signaling pathway[J]. *J Chin Med Mater*, 2019, 42(2): 414-417. [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.]
- [42] Xu BH, Sheng J, You YK, *et al.* Deletion of Smad3 prevents renal fibrosis and inflammation in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Metabolism*, 2020, 103: 154013.
- [43] Mao Q, Chen C, Liang H, *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 Ther Med*, 2019, 18(4): 3053-3061.
- [44] Li CD, Wang Y, Qu JR, *et al.* Effect of astragalus polysaccharide on kidney TGF- β_1 /Smads signaling pathway of diabetic rats[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2018, 34(4): 512-516. [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.]
- [45] Zhang R, Qin X, Zhang T, *et al.* Astragalus polysaccharide improves insulin sensitivity *via* AMPK activation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Molecules*, 2018, 23(10): E2711.
- [46] Wang X, Wang Y, Hu JP, *et al.* Astragaloside IV, a natural PPAR γ agonist, reduces A β production in Alzheimer's disease through inhibition of BACE1[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 2939-2949.
- [47] Chen Q, Su Y, Ju Y, *et al.* Astragalosides IV protected the renal tubular epithelial cells from free fatty acids-induced injury by reducing oxidative stress and apoptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 679-686.
- [48] Chung KW, Lee EK, Lee MK, *et al.* Impairment of PPAR α and the fatty acid oxidation pathway aggravates renal fibrosis during aging[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(4): 1223-1237.
- [49] Su Y, Chen Q, Ma K, *et al.* Astragaloside IV inhibits palmitate-mediated oxidative stress and fibrosis in human glomerular mesangial cells *via* downregulation of CD36 expression[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(2): 319-329.
- [50] Wang E, Wang L, Ding R, *et al.* Astragaloside IV acts through multi-scale mechanisms to effectively reduce diabetic nephropathy[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104831.

(收稿日期: 2020-09-03; 修回日期: 2020-12-26)

(责任编辑: 张小利)