

中药调控内质网应激防治糖尿病肾病的研究现状

Research status of traditional Chinese medicine regulating endoplasmic reticulum stress to prevent and treat diabetic kidney disease

张 坤¹, 卢朝晓¹, 曹晓玲¹,
文佳妮¹

(1. 天水四零七医院 中西医结合科, 甘肃 天水
741099)

ZHANG Kun¹, LU Zhao-xiao¹,
CAO Xiao-ling¹, WEN Jia-ni¹

(1. Integrated Traditional Chinese and
Western Medicine Department, Tianshui
407 Hospital, Tianshui 741099, Gansu
Province, China)

基金项目: 天水市科技支撑计划—民生项目编号:
(2025-SHFZK-1935)

作者简介: 张坤(1999-), 女, 硕士, 主要从事内
分泌及代谢性疾病中医药防治研究

通信作者: 卢朝晓, 副主任医师

MP: 15097272759

E-mail: 501303184@qq.com

摘要: 糖尿病肾病(DKD)是糖尿病常见的微血管并发症之一, 因其起病隐匿且发病机制尚未完全明确, 极易进展为终末期肾病。内质网是蛋白质合成和加工的主要场所, 当受到机体不利因素影响时, 则会引发内质网应激(ERS), 导致错误折叠或未折叠的蛋白积累, 造成内环境失衡。研究显示 ERS 参与 DKD 的核心发病机制, 通过调节 ERS 可以有效缓解 DKD 导致的肾组织病变。本文着重梳理了中药及复方干预 ERS 防治 DKD 相关实验研究, 以期为临床治疗 DKD 提供新的思路和参考依据。

关键词: 中医药; 活性成分; 糖尿病肾病; 内质网应激

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.19.019

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)19-2822-05

Abstract: Objective Diabetic kidney disease (DKD) is one of the common microvascular complications of diabetes mellitus. Due to its insidious onset and unclear pathogenesis, DKD is easy to progress to end-stage renal disease. Endoplasmic reticulum is the main site of protein synthesis and processing in the body. When affected by adverse factors of the body, endoplasmic reticulum stress (ERS) will be triggered, resulting in the accumulation of misfolded or unfolded proteins, resulting in imbalance of the internal environment. Studies have shown that ERS is involved in the core pathogenesis of DKD, and the renal tissue lesions caused by DKD can be effectively alleviated by regulating ERS. This article focuses on the experimental studies on the intervention of ERS with traditional Chinese medicine and its compound in the prevention and treatment of DKD, in order to provide new ideas and reference for clinical treatment of DKD.

Key words: traditional Chinese medicine; active ingredients; diabetic kidney disease; endoplasmic reticulum stress

糖尿病(diabetes mellitus, DM)属于全球五大流行病之一, 2019年世界糖尿病患者高达5.29亿, 且仍在持续升高, 预计2025年将增长至13.1亿^[1], 为世界健康和经济带来巨大压力。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是DM最常见的微血管并发症之一, 主要临床表现为进行性的尿蛋白增多和肾小球滤过率降低, 且肾脏常伴有肾小球基底膜增厚、肾小管萎缩、肾间质纤维化等病理改变^[2]。现代医学多从改善生活方式、控制血糖、降低血压等方面进行干预^[3], 但是无法阻止DKD进展为终末期肾病。研究发现, 中药复方、中药

提取物、中成药能够通过调控内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)防治DKD。本文梳理了ERS与DKD之间的关系,总结了中药提取物、中药复方、中成药调控DKD的相关机制,以期为DKD防治策略提供新思路。

1 内质网应激与DKD

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是蛋白质合成及折叠的重要场所,当机体受到不利因素如:营养缺乏、缺氧、钙离子浓度不足等影响时则会激活ERS,引起错误折叠或未折叠的蛋白质在内质网中积聚^[4]。当其过度堆积时则会产生折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),以降解错误折叠的蛋白、增加ER的活性并降低其工作负荷^[5]。该反应主要通过介导三种传感器来发挥作用,即肌醇需求酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和激活转录因子6(activating transcription factor, ATF6)^[6]。研究显示,适度的ERS有助于修复错误折叠的蛋白质、维持内环境稳态,而过度的ERS则会破坏ER功能、诱导细胞凋亡^[7]。

肾细胞中含有大量的ER,构成复杂稳定的内环境。而DKD的诸多特性例如机体高血糖状态、持续性蛋白尿、晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGES)沉积以及游离脂肪酸增加等,均可以触发肾组织中的UPR引发过度ERS^[8],造成肾细胞损伤甚至凋亡,导致出现蛋白尿、肾小球滤过率降低等DKD的典型临床表现。研究发现葡萄糖调节蛋白78(Glucose-regulating protein 78, GRP 78)和C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)等ERS标志物水平在DKD患者的肾组织中均有升高^[9]。

2 中药调控内质网应激治疗DKD

中医学认为DKD属于“消渴”继发的“关格”、“虚劳”、“虚劳”等病症范畴,因先天禀赋不足,加之糖毒、脂毒痼结,日久易损伤肾络,造成肝肾阴虚甚或阴阳两虚^[10]。中医药因“未病先防,即病防变”的治疗理念以及“辨证论治”的个体化治疗方式,在DKD的防治过程中具有明显优势。且有研究指出,ER的形态结构及生理功能类似于中医学中“三焦”的概念^[11],中医药凭借多靶点、多通路、多环节的作用特点,对肾脏ERS抑制效果较好,能明显减轻DKD引起的肾脏损伤。

2.1 中药提取物

2.1.1 黄酮类化合物

黄芪甲苷(astragaloside IV, AS-IV)是提取自黄

芪的一种黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等药理学作用。JU等人^[12]用SD大鼠作为实验对象,高脂饲料喂养联合链脲佐菌素(Streptozocin, STZ)构建DKD体内实验模型。研究发现DKD大鼠经过20、40、80 mg·kg⁻¹剂量的AS-IV干预后,DKD大鼠的血肌酐(serum creatinine, SCr)水平较模型组分别降低了19.5%、33.9%、39.7%;血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平较模型组分别降低了29.9%、42.2%、48.9%;肾组织中p-PERK/PERK蛋白表达比值较模型组分别降低了20.9%、29.1%、42.2%;ATF4蛋白表达水平较模型组分别降低了28.9%、35.1%、36.9%;CHOP蛋白表达水平较模型组分别降低了15.3%、23.4%、22.1%,结果均具有统计学差异($P < 0.05$)。HE染色显示,经AS-IV干预后肾小管空泡病变减轻、上皮细胞脱落减少;PAS显示与模型组相比AS-IV干预后肾小管基底膜增厚减轻。提示AS-IV可以通过抑制ERS来减少DKD大鼠肾脏细胞凋亡从而保护肾脏。

葛根素是葛根的有效成分之一,具有降低血糖、抗炎、抗氧化等药理学作用。XU等人^[13]以C57 BL/6小鼠为实验对象,尾静脉注射STZ 150 mg·kg⁻¹构建DKD体内模型。分别予以DKD小鼠40、80 mg·kg⁻¹·d⁻¹葛根素灌胃持续8w,发现DKD小鼠的BUN水平较模型组分别降低了2.86%、12.6%;SCr较模型组分别降低了4.66%、20.9%;24h尿蛋白较模型组分别降低了16.3%、32.2%;肾脏PERK蛋白定位表达较模型组分别升高了47.2%、68.3%;eIF2 α 较模型组分别升高了98.2%、140.5%;激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)蛋白定位表达较模型组分别升高了22.9%、11.04%;Beclin-1蛋白表达水平较模型组分别升高了2.56%、16.2%;LC3II较模型组分别升高了15.2%、17.2%;Atg5较模型组分别升高了10.9%、74.7%。HE染色显示,模型组肾小球萎缩、肾小管塌陷、间质扩张,而经葛根素干预后小鼠肾组织损伤明显减轻;透射电镜观察到,葛根素治疗后的肾组织线粒体损伤减轻、细胞内可以观察到自噬小体。上述结果证明,葛根素可以通过介导ERS条件下的PERK/eIF2 α /ATF4通路,间接激活ERS与自噬间的串扰调节,减轻DKD引发的蛋白质错误折叠和肾脏损伤。

EGB761是植物银杏的提取物,活性成分主要为黄酮类和萜类,研究发现其对于DKD有良好治疗作用。HAN等^[14]用高糖诱导的HK-2构建DKD体外实验模型,C57 BL/6小鼠通过高脂饲料喂养联合STZ

造模获得 DKD 体内模型,将 EGB761 按 $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量对 DKD 小鼠进行灌胃干预持续 8 W。研究发现,经过 EGB761 干预后,小鼠肾组织 α -平滑肌肌动蛋白、胶原蛋白 IV、纤维连接蛋白表达水平较模型组分别下降了 18.1%、24.8%、31.4%;GRP 78 和 ATF 6 相较于模型组分别下降了 28.8%、29.3%。上述指标 mRNA 水平以及细胞实验趋势与上述结果相一致,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。实验证明 EGB761 可能通过抑制细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)积累和 ERS 来改善 DKD。

2.1.2 酚类化合物

白藜芦醇(Resveratrol, RSV)是提取自虎杖中的一种多酚有机化合物,具有抗菌、抗氧化等药理作用。ZHANG 等人^[15]以 db/db 小鼠构建 DKD 体内模型,用 NRK-52 E 细胞作为体外实验对象。将 RSV 溶于 5% 的羧甲基纤维素中,按 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量每日对小鼠进行灌胃持续 12 w。研究发现用 RSV 干预后小鼠的尿蛋白与肌酐的比值较模型组降低了 31.6%;肾组织中 GRP78、CHOP、cleaved-caspase12 的蛋白表达比值较模型组分别降低了 35.1%、40.5%、24.5%;GRP78、CHOP 蛋白定位表达较模型组分别降低了 41.4%、24.5%;TUNEL 染色发现经过 RSV 干预后,细胞凋亡率较模型组降低了 34.6%,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。HE、PAS 以及 Masson 染色显示模型组小鼠肾组织结构损坏、系膜细胞增生、局灶性系膜基质扩张,而经过 RSV 干预后肾组织损伤减轻。细胞实验中观察到高糖诱导后细胞(HG 组)凋亡率为 18.2%,而经 $20 \mu\text{M}$ 的 RSV 处理 6 h(HG + RSV 组)后凋亡率降至 12.08%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。HG + RSV 组细胞内 GRP78、CHOP 蛋白表达水平较 HG 组分别下降了 22.6%、23.9%;GRP78、CHOP mRNA 较 HG 组分别下降了 17.6%、21.9%,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。以上实验结果证明 RSV 在体内具有肾脏保护作用,并且可以减少 HG 诱导的肾小管细胞凋亡抑制 ERS。

和厚朴酚(honokiol, Hon)存在于诸多木兰属植物中,如木兰、白玉兰、厚朴等,具有抗血栓、抗氧化等功效。RATHER I A 等^[16]用 Wistar 大鼠构建 DKD 体内模型,用不同剂量(25、50、100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)的 Hon 对 DKD 大鼠灌胃治疗,持续 8w。研究发现,经过 Hon 治疗后 DKD 大鼠的 BUN 较模型组分别降低了 17.5%、22.4%、40.4%;SCr 较模型组分别降低了 4.3%、27.3%、30.7%;肾组织中 GRP78 蛋白水平较模型组分别降低了 14%、30.4%、74.5%;CHOP 较模型组

别降低了 10.6%、24.9%、57.7%;ATF 4 较模型组分别降低了 2.3%、14.6%、47.9%;转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)蛋白表达量较模型组分别降低了 3.9%、22.7%、55.5%;内皮素-1(endothelin-1, ET-1)蛋白表达量较模型组分别降低了 14.8%、46.3%、74.7%,以上结果均具有统计学差异($P < 0.05$)。且肾脏组织病理学观察到经过 Hon 治疗后肾脏损伤较模型组明显改善,表明 Hon 可减轻 DKD 大鼠肾脏 ERS,从而缓解肾脏损伤。

2.1.3 其他类化合物

丹参酮 II A 是提取自丹参的一种萜类化合物,具有抗肿瘤、抗纤维化的药理作用。XU 等^[17]利用 SD 大鼠构建 DKD 实验模型,用制备好的丹参酮 II A 注射液按 2、4、8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量对 DKD 大鼠进行腹腔注射持续 6w。研究发现,经过治疗后肾组织中 TGF- β 蛋白定位表达较模型组分别下降了 25.4%、34.2%、16.9%;血小板源性生长因子-1 较模型组分别降低了 29.3%、43.1%、24.1%;GRP78 较模型组分别降低了 22.7%、33.3%、21.3%;CHOP 较模型组分别降低了 41.3%、50.1%、18.31%;p-PERK 蛋白表达水平较模型组分别降低了 37.5%、38.8%、23%;p-elf 2 α 较模型组分别降低了 48.9%、60.1%、48%;ATF-4 较模型组分别降低了 37.9%、38.5%、20.9%,以上差异具有统计学意义($P < 0.05$)。证明丹参酮 II A 可以减缓 DKD 大鼠的肾脏损害,其作用机制可能与通过 PERK 通路抑制肾脏 ERS 有关。

藏红花素(crocin, Crn)是提取自中药藏红花的一种类胡萝卜素化合物,具有抗炎、抗氧化、抗纤维化特性。WANG 等人^[18]用 db/db 小鼠构建 DKD 体内实验模型,Crn 溶于生理盐水按 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给小鼠进行腹腔注射持续 8 w 后,小鼠的 SCr、BUN、尿蛋白较模型组分别下降了 37.5%、41.4%、48.7%;肾组织中 GRP 78 和 CHOP 蛋白定位表达与模型组相比分别下降了 24.8%、15.9%;Bax 蛋白水平较模型组分别下降了 42.8%;Bcl-2 较模型组分别升高了 112.2%;Nrf 较模型组升高了 198.5%;p-Akt/Akt 和 p-PI3K/PI3K 蛋白表达比值与模型组相比分别上升了 75.3%、2.4%,上述差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。TUNEL 染色显示,与经过 Crn 干预后细胞凋亡率较模型组降低了 46.4%。以上实验结果证明,Crn 可以抑制 db/db 小鼠 ERS 诱导的肾损伤,作用机制可能与激活 PI3K/AKT/Nrf2 通路有关。

2.2 中药复方

当归补血汤出自李东垣的《内外伤辨惑论》,具有

补气生血之效。顾悦等^[19]高糖诱导的小鼠永生足细胞(MPC5)构建DKD体外模型,发现经不同体积分数(5%、10%、15%、20%)的当归补血汤含药血清处理(DBT组)后,细胞活力分别为 $80.64 \pm 2.45\%$ 、 $83.78 \pm 2.31\%$ 、 $97.22 \pm 1.51\%$ 、 $96.20 \pm 1.76\%$ 、 $89.04 \pm 1.07\%$,均显著高于高糖组(HG组) $73.91 \pm 3.32\%$,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。由于10%的含药血清干预效果最好,因此后续DBT组均选用该体积分数处理细胞。足细胞凋亡率DBT组为 $8.27 \pm 1.26\%$ 显著低于HG组 $23.10 \pm 1.42\%$ 。DBT组的内质网应激蛋白表达比值GRP78/ β -actin、p-PERK/PERK、p-eIF2 α /eIF2 α 、ATF4/ β -actin、CHOP/ β -actin分别为 1.825 ± 0.231 、 1.720 ± 0.110 、 1.817 ± 0.106 、 2.036 ± 0.096 、 1.796 ± 0.111 ,均显著低于HG组的 2.471 ± 0.199 、 2.019 ± 0.090 、 2.232 ± 0.115 、 2.470 ± 0.051 、 2.615 ± 0.217 ,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。此外,DBT组的Bcl-2/ β -actin为 0.731 ± 0.118 ,显著高于HG组的 0.437 ± 0.086 ,而Bax/ β -actin、Caspase-3/ β -actin分别为 1.787 ± 0.130 、 1.809 ± 0.216 ,均显著低于HG组的 2.291 ± 0.175 、 2.369 ± 0.112 ,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。这表明当归补血汤可以抑制高糖环境下足细胞发生ERS,并可以通过介导PERK/ATF4/CHOP通路减少足细胞凋亡。

加味升降散是谭金川教授根据《二分析义》中的升降散加味而成,具有升清降浊,益气生津,清热解毒,活血通络之功。任美方等人^[20]用分别用高、中、低剂量(4.365 、 8.73 、 $17.46 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)的加味升降散对DKD大鼠进行治疗后,GRP78较模型组分别降低了27.7%、57.8%、73.5%;CHOP较模型组分别降低了33.3%、45.6%、49.1%;ATF4蛋白较模型组分别降低了57.8%、64.1%、68.8%。沉默调节蛋白1(Sirt1)蛋白表达量较模型组分别上升了113.3%、206.7%、280%;p-PERK蛋白表达量较模型组降低了63.1%、60.71%、80%;p-eIF2 α 蛋白表达量较模型组降低了48.4%、61.3%、69.4%,上述结果差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。HE、PAS及透射电镜观察到:加味升降散治疗后肾脏病理损伤程度减轻。以上结果证明加味升降散减少DKD大鼠肾脏ERS来减轻肾脏损伤。

补肾活血方(BSHXF)是林兰教授治疗DKD的经验方,全方由黄芪、女贞子、水蛭、大黄、太子参、枸杞子六味药组成,具有益气养阴、化瘀通络、调补肝肾之效。韦茂英等人^[21]以人肾小管上皮细胞(HK-2)作为实验对象,利用AGE-BSA诱导HK-2细胞造模,

分别用10%、20%的补肾活血方含药血清处理成模细胞(10%BSHXF组、20%BSHXF组),结果显示10%BSHXF组、20%BSHXF组细胞内GRP78mRNA表达含量较模型组分别降低32.9%、50.4%;p-PERK/PERK蛋白表达比值较模型组分别下降了16.5%、48.5%;p-eIF2 α /eIF2 α 较模型组分别下降了28.1%、54.9%;ATF4较模型组分别下降了19.4%、26.6%;CHOP较模型组分别下降了37.3%、45.3%,以上结果均具有统计学差异($P < 0.05$)。上述实验证明,补肾活血方能够通过抑制PERK/ATF4/CHOP信号通路减少ERS保护HK-2细胞。

2.3 中成药

糖肾平由生黄芪、熟地黄、山萸肉、翻白草、白花蛇舌草、水蛭组成,具有清热解毒、消瘀散结、利尿除湿之功。王思童等人^[22]实验发现,db/db小鼠按 $2.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量用糖肾平连续灌胃治疗12w后,肾组织的GRP78mRNA较模型组降低了17.9%;而Nephrin mRNA较模型组提高了15.1%。肾组织免疫组化GRP78、MCP-1、CCR2蛋白阳性表达面积较模型组减少37.8%、48.8%、66.4%;p-AKT蛋白阳性表达面积较模型组增加54.9%,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。HE、PAS染色及透射电镜结果显示:经过糖肾平治疗后的肾脏相较于模型组病变有所改善。证明糖肾平可以改善db/db小鼠肾脏的ERS水平,保护肾组织延缓DKD进展。

丹蛭降糖胶囊由菟丝子、生地黄、水蛭、太子参、泽泻、牡丹皮组成,临床应用发现其具有降血糖、减少尿蛋白的作用。汪四海等人^[23]用SD大鼠作为实验对象构建DKD体内动物模型,按 $540 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量用丹蛭降糖胶囊对DKD大鼠进行持续8w的灌胃治疗,发现中药治疗组大鼠24h尿蛋白显著低于模型组,且差异具有统计学意义($P < 0.01$);肾组织GRP78、PERK和CHOP蛋白表达量分别为 0.42 ± 0.09 、 0.33 ± 0.07 、 0.30 ± 0.06 ,显著低于模型组 0.68 ± 0.11 、 0.62 ± 0.12 、 0.59 ± 0.13 ,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。HE染色观察到病理改变程度与模型组相比有所改善。表明丹蛭降糖胶囊可能通过减少DKD大鼠肾脏发生ERS从而缓解肾脏损伤。

3 结语

中药活性成分、中药复方和中成药具有减毒增效、整体观念、辨证论治的特色,因此在临床治疗DKD中取得了明显疗效,能够在疾病早期保护肾功能、减少蛋白尿、缓解肾损伤。上述梳理的相关基础研究数据证明,中药确有调节ERS相关信号通路,改善DKD

引起的细胞凋亡、自噬以及上皮间充质转换来延缓DKD的作用。但是仍然存在一定的局限性:①目前对于调控ERS防治DKD的相关研究以基础实验为主,缺少大规模、多中心的临床随机试验,药物在人体中是否可以发挥同等效果有待进一步验证。②中药复方及中成药均按照中医学中的“君臣佐使”配伍原则组成,药物与药物间相互作用所产生的化学效应是否影响实验结果并未得到验证,后续研究应当注重利用色谱分离、聚类分析等技术,探索中药复方及中成药的入血成分及方药量-效关系。③目前研究方案较为单一,大多通过构建DKD体内模型检测ERS标志物表达量,无法反映上下游信号分子间的级联反应,且未能揭示ERS与凋亡、自噬以及纤维化等机制间的串扰效应,因此在今后的相关研究中应当注重多层次、多机制间的相互验证,以期临床防治DKD提供新的思路。

参考文献:

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203—234.
- [2] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会. 糖尿病微循环障碍临床用药专家共识(2021年版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(4): 49—57.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15—28.
- [4] OAKES S A, PAPA F R. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology [J]. *Annual review of pathology*, 2015, 10: 173—194. 2014 - 10 - 27 [2024 - 08 - 03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387057/>.
- [5] SANKRITYAYAN H, OZA M J, KULKARNI Y A, *et al.* ER stress response mediates diabetic microvascular complications [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(12): 2247—2257.
- [6] ALMANZA A, CARLESSO A, CHINTHA C, *et al.* Endoplasmic reticulum stress signalling - from basic mechanisms to clinical applications [J]. *FEBS J*, 2019, 286(2): 241—278.
- [7] SU J, PENG J, WANG L, *et al.* Identification of endoplasmic reticulum stress - related biomarkers of diabetes nephropathy based on bioinformatics and machine learning [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1206154. 2023 - 09 - 01 [2024 - 08 - 03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37745718/>.
- [8] FAN Y, LEE K, WANG N, *et al.* The role of endoplasmic reticulum stress in diabetic nephropathy [J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(3): 17.
- [9] WEI M, LIU X, LI M, *et al.* The role of Chinese herbal medicine in the treatment of diabetic nephropathy by regulating endoplasmic reticulum stress [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1174415. 2023 - 06 - 26 [2024 - 08 - 03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37745718/>.
- [10] 余江毅,倪青,刘苏. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 190—197.
- [11] 梁清芝,陈正涛,彭茜,等. 基于“三焦”理论和内质网应激的关系探讨糖尿病肾病的病机与治疗[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(12): 110—116.
- [12] 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. 2018 - 11 - 2 [2024 - 08 - 03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396095/>.
- [13] XU X, CHEN B, HUANG Q, *et al.* The effects of puerarin on autophagy through regulating of the PERK/eIF2 α /ATF4 signaling pathway influences renal function in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 2583—2592. 2020 - 07 - 20 [2024 - 08 - 03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32765037/>.
- [14] HAN J, PANG X, SHI X, *et al.* Ginkgo Biloba extract EGB761 ameliorates the extracellular matrix accumulation and mesenchymal transformation of renal tubules in diabetic kidney disease by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Biomed Res Int*, 2021: 6657206. 2021 - 03 - 23 [2024 - 08 - 03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33860049/>.
- [15] ZHANG J, DONG X J, DING M R, *et al.* Resveratrol decreases high glucose induced apoptosis in renal tubular cells via suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 4367—4375.
- [16] RATHER I A, KHAN N, KUSHWAH A S, *et al.* Nephroprotective effects of honokiol in a high - fat diet - streptozotocin rat model of diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2023, 320: 121543. 2023 - 05 - 01 [2024 - 08 - 03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36871934/>.
- [17] XU S, H E L, DING K, *et al.* Tanshinone IIA ameliorates streptozotocin - induced diabetic nephropathy, partly by attenuating PERK pathway - induced fibrosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5773—5782. 2020 - 12 - 31 [2024 - 08 - 03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33408464/>.
- [18] WANG G, DENG J, HUA Z. Crocin protects against endoplasmic reticulum stress - related tubular injury in diabetic nephropathy via the activation of the PI3K/AKT/Nrf2 pathway [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2024, 27(4): 439—446.
- [19] 顾悦,申宇航,丁鑫,等. 基于PERK/ATF4/CHOP途径探讨当归补血汤含药血清抑制糖尿病肾病内质网应激改善足细胞凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 10—18.
- [20] 任美芳,吴振华,高飞,等. 加味升降散对糖尿病肾病大鼠肾脏内质网应激和Sirt1/PERK通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(14): 55—62.
- [21] 韦茂英,高云逸,方泽阳,等. 补肾活血方含药血清对AGE-BSA诱导的HK-2细胞凋亡及PERK-ATF4-CHOP信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(7): 831—838.
- [22] 王思童,刘运华,周楷栋,等. 基于内质网应激探讨糖肾平对糖尿病肾病db/db小鼠肾脏保护作用及MCP-1/CCR2信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5): 2527—2533.
- [23] 汪四海,方朝晖,唐阿飞,等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏AGEs/RAGE水平和PERK通路关键蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2825—2828.

(收稿日期 2024 - 08 - 19)