

中药提取物靶向 SIRT1 防治糖尿病肾病的研究现状

Research status of Chinese herbal extracts targeting SIRT1 in the prevention and treatment of diabetic kidney disease

张 坤¹, 梅小龙¹, 樊俐慧¹,
张录梅¹, 杨 霞^{2a}, 王志刚^{2a},
李建军^{2b}

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 天水市中医医院, a. 内分泌科; b. 老年病科, 甘肃 天水 741099)

ZHANG Kun¹, MEI Xiao-long¹,
FAN Li-hui¹, ZHANG Lu-mei¹,
YANG Xia^{2a}, WANG Zhi-gang^{2a},
LI Jian-jun^{2b}

(1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China;
2. a. Endocrinology Department;
b. Geriatrics Department, Tianshui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianshui 741099, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省中医药科研基金资助项目
(GZKP-2021-46)

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

通信作者: 王志刚, 教授, 主任医师, 博士生导师
MP: 13993812190

E-mail: tsszy@163.com

摘要: 糖尿病肾病(DKD)是糖尿病导致的主要并发症之一, 因其起病隐匿、发病机制复杂且尚未完全明确, 容易迁延日久进展为终末期肾病(ESRD)甚至引发死亡。DKD以进行性加重的尿蛋白为主要临床表现, 并伴有不同程度的肾小球硬化、肾小管扩张、肾间质纤维化等肾病理改变。数据显示, 高血糖状态会导致SIRT1表达降低, 且研究发现SIRT1具有改善肾组织损伤、保护肾功能的作用。因此SIRT1可能成为DKD防治的潜在靶点, 通过促进足细胞自噬、减少氧化应激和炎症反应抑制肾纤维化, 延缓DKD进展。本文着重梳理了中药提取物靶向调节SIRT1信号通路防治DKD的相关实验研究, 以期为临床治疗DKD提供新的思路和参考依据。

关键词: 糖尿病肾病; 沉默信息调节因子1; 中药提取物; 信号通路

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.024

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)03-0416-06

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD) is one of the major complications caused by diabetes mellitus, due to its insidious onset, complex pathogenesis and not yet fully defined, it is easy to be delayed for a long period of time to progress to end-stage renal disease (ESRD) or even lead to death. DKD is characterized by the progressive aggravation of urinary protein, and is accompanied by different degrees of glomerulosclerosis, tubular dilatation, interstitial fibrosis and other renal pathologic changes. Data show that hyperglycemic state leads to decreased expression of SIRT1, and SIRT1 has been found to improve renal tissue damage and protect renal function. Therefore, SIRT1 may become a potential target for DKD prevention and treatment, inhibiting renal fibrosis and delaying DKD progression by promoting podocyte autophagy, reducing oxidative stress and inflammatory response. In this paper, we focus on the experimental studies of Chinese medicine extracts targeting the SIRT1 signaling pathway to prevent and control DKD, with a view to providing new ideas and reference basis for the clinical treatment of DKD.

Key words: diabetic kidney disease; silent information regulator 1; extracts of traditional Chinese medicine; signal path

随着生活水平改善, 糖尿病(diabetes mellitus, DM)患病率逐年增长, 截至2021年全球共有5.29亿DM患者, 预计到2050年这一数目将增至13.1亿^[1]。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是DM的主要并发症之一, 约有20%~40%的DM患者可能进展为

DKD^[2]。DKD 可以引起肾小球硬化、肾小管扩张、肾间质纤维化等病理改变,导致 DKD 患者肾小球滤过率降低,出现进行性加重的蛋白尿^[3]。由于 DKD 的发病机制尚未完全明确,因此临床上常通过调节血糖、血压、血脂、控制尿蛋白和尿酸等方式进行治疗^[4]。但药物不良反应导致患者在用药选择上相对局限,容易造成疾病迁延日久并最终进展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。部分中药提取物通过靶向调控沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)相关信号通路防治 DKD。因此本文梳理了所涉及的信号通路和作用机制,以期为临床延缓 DKD 进展提供新思路。

1 SIRT1 与 DKD

SIRT1 是研究最广泛的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖性脱乙酰酶,人体中 SIRT1 基因位于 10 号染色体上,由 747 个氨基酸残基编码成蛋白质,在人体各组织和细胞中广泛表达。SIRT1 蛋白由 NAD⁺结合亚结构域和插入其中的小亚结构域 2 部分构成,2 个结构域间旋转移位形成裂缝,用以结合 NAD⁺和靶分子启动脱乙酰化反应^[5]。靶分子主要包括组蛋白和非组蛋白两类,组蛋白脱乙酰化直接影响基因转录,而对于细胞分化、凋亡、自噬、炎症等生物学过程则依赖于非组蛋白脱乙酰化来完成^[6-9]。

报道显示,SIRT1 可以减轻足细胞、系膜细胞、肾近端小管细胞等各类肾细胞损伤,抑制炎症、氧化应激、纤维化和细胞凋亡来发挥肾保护作用^[10-12]。研究发现伴有蛋白尿的高血压患者尿液中 SIRT1 含量降低,SIRT1 可能是评价高血压患者早期肾损伤的潜在指标^[13]。SIRT1 依赖于 NAD⁺催化作用,DKD 患者机体长期处于高血糖状态,容易造成 NADH 生成增多影响 SIRT1 蛋白表达。因此研究者推测,SIRT1 可能成为 DKD 防治的潜在靶点。且最近研究结果表明^[14],SIRT1 可以调节糖尿病等代谢紊乱相关的靶蛋白的表达,例如,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC-1 α)、肿瘤抑制蛋白 p53(p53)、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)等。

2 中药提取物靶向调控 SIRT1 治疗 DKD

中医药是人类健康的宝贵财富,在治疗消渴病和慢性肾病方面有着悠久的历史。DKD 在中医学上归属于“消渴”“虚劳”“水肿”“关格”等范畴。SIRT1 作为 DKD 治疗的潜在靶点,能够与线粒体功能、氧化应激、足细胞自噬、上皮间充质转换等生物学过程的相

关靶分子协同作用,发挥肾保护作用。

2.1 调控 SIRT1/PGC-1 α

红景天苷(salidroside, SAL)是提取自中药红景天的一种活性成分,具有抗癌、抗炎、抗氧化等药理学作用。XUE 等^[15]用雄性 C57 BL/6 J 小鼠通过高脂喂养联合 STZ 注射获得 DKD 体内模型,用 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹的 SAL 溶液持续灌胃治疗。该研究发现,DKD 小鼠的血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酸酐(serum creatinine, Scr)和尿白蛋白水平较模型组分别降低了 27.4%、17.4%、28.4%;肾组织中胶原蛋白 I、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)和 PGC-1 α 蛋白表达水平较模型组分别升高了 197.2%、114.3%;肾小管蛋白(Nephrin)和足细胞蛋白(Podocin)较模型组分别升高了 360.3%、319%;电子传递链蛋白的亚基水平:抑制素 1(Prohibitin 1, PHB1)、维生素 D 羟化酶(vitamin D hydroxylase, VDHC)、琥珀酸脱氢酶复合物亚基 A(succinate dehydrogenase complex subunit A, SDHA)和细胞色素 C 氧化酶 IV 亚基(cytochrome C oxidase subunit IV, Cox IV)较模型组分别降低了 19.5%、13.9%、202.5%、51%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);PAS 染色显示经过 SAL 治疗后肾小球外基质沉积较模型组减少;马松(MASSON)染色结果显示 SAL 可以减轻肾小球中纤维化的病灶。上述实验结果证明,SAL 可以通过调控 SIRT1/PGC-1 α 轴减少 DKD 小鼠肾纤维化,改善线粒体生物合成。

补骨脂素是取自中药补骨脂的一种天然化合物,具有抗炎、抗病毒、调节免疫的作用。PARK 等^[16]分别利用 db/db 小鼠和鼠肾小球系膜细胞构建 DKD 体内实验模型。体内实验中,配制好的补骨脂素溶液按 10 mg·kg⁻¹予以 db/db 小鼠每日灌胃持续 6 周,发现经过治疗后小鼠 24 h 尿蛋白、BUN、肌酸酐清除率较模型组分别下降了 63.3%、39.8%、62.8%;肾组织中纤维化指标: α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、FN 和 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(collagen type I alpha 1, Col I $\alpha 1$)较模型组分别下降了 40.9%、38.8%、43.9%;抗氧化酶指标:过氧化氢酶(catalase, CAT)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD 2)较模型组分别升高了 60%、243.2%、46.6%;线粒体功能相关蛋白:SIRT1、PGC-1 α 、核呼吸因子 1(nuclear respiratory factor 1, NRF1)和线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, mtTFA)蛋白较模型组分别升高了 31.7%、75.8%、110.8%、138.6%;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)和

MASSON 染色结果发现,经过治疗后肾组织损伤缓解,胶原沉积减少;透射电镜观察到,与模型组相比,治疗后的小鼠受损线粒体形态恢复、异常线粒体数量减少。体外试验中用 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的补骨脂素处理高糖(high glucose, HG)诱导后的细胞,发现 SIRT1 表达量较 HG 组升高了 48.3%;而 α -SMA 表达量与 HG 组相比则降低了 21.3%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而当补骨脂素处理暴露在 SIRT1 抑制药 EX-527 中的细胞时,发现其无法发挥治疗作用。上述实验证明,补骨脂素可以通过激活 SIRT1/PGC-1 α /NRF1 通路减少氧化应激、恢复线粒体功能,从而改善 DKD 小鼠的肾功能、抑制肾纤维化。

芒柄花素(formononetin, FMN)是一种异黄酮类化合物,提取自中药黄芪、鸡血藤等中药材,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化的药理学作用。HUANG 等^[17]利用 SD 大鼠高脂喂养联合 STZ 构建 DKD 体内实验模型,按 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量对 DKD 大鼠进行灌胃持续治疗 8 周,发现 DKD 大鼠肾组织中 B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)、线粒体融合蛋白 2(mitofusin 2, Mfn 2)、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达量较模型组升高了 67.7%、148%、154.5%、90.7%;而 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、裂解型半胱天冬酶-3(cleaved caspase-3, c-caspase-3)、动力蛋白相关蛋白 1(dynamitin-related protein 1, Drp 1)、线粒体裂变 1 蛋白(mitochondrial fission 1 protein, Fis 1)较模型组分别降低了 60.8%、61.2%、35.5%、44.2%;HE 和过碘酸希夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色结果显示,与模型组相比,FMN 能够改善肾病理损伤;原位末端转移酶标记(terminaldeoxynucleotidyl-transferase-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)染色结果发现,FMN 组阳性细胞数明显少于模型组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。此外经 10、20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ FMN 处理 HG 诱导后的 HK-2 细胞后发现,细胞凋亡率较 HG 组分别下降了 41.7%、58.8%。与 HG 组相比, Bcl-2 表达量分别升高了 72.7%、145.4%, Bax 分别降低了 31.5%、45%, c-caspase-3 分别降低 121.7%、57.1%, Mfn 2 分别升高了 74.3%、97.1%, Drp1 分别降低了 37.9%、62.1%, Fis 1 分别降低了 40.9%、55.4%, SIRT1 分别升高了 63.6%、130.3%, PGC-1 α 分别升高了 85.7%、128.6%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。实验结果证明, FMN 能减轻 DKD 大鼠肾小管和线粒体损伤,其作用机制可能与调控 SIRT1/PGC-1 α 通路有关。

2.2 调控 SIRT1/核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)

藏红花素(crocin, Crn)是中药藏红花的主要活性成分之一,具有抗惊厥、抗肿瘤的作用。ZHANG 等^[18]利用 HG 诱导的肾小管上皮细胞(HK-2)构建 DKD 体外模型,分别用 50、100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Crn 处理 HK-2 细胞,发现经过处理的细胞凋亡率较模型组分别降低了 18.5%、46.1%;细胞中 Nrf2 表达量较 HG 组分别升高了 152.9%、194.1%;丙二醛(malondialdehyde, MDA)较 HG 组分别降低了 34.5%、47.8%;SOD 较 HG 组分别升高了 27.2%、74.4%;SIRT1 较 HG 组分别升高了 85.7%、126.9%;SOD 较 HG 组分别升高了 133.3%、153.3%;与 Crn 治疗组相比,经不同抑制(Nrf2 抑制药、SIRT1 抑制药以及 PI3K/Akt1 抑制药)孵育的 HK-2 细胞活性分别下降了 40%、51.2%、45%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。实验数据证明, Crn 能够通过激活 SIRT1/Nrf2 信号通路减轻 HG 诱导的 HK-2 细胞氧化损伤,因此 Crn 可能成为靶向抑制肾小管氧化应激治疗 DKD 的潜在药物。

异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)是从甘草、降香等中药材中分离出的一种黄酮类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化应激等多种药理学作用。HUANG 等^[19]利用 C57 BL/6 小鼠构建 DKD 体内实验模型、利用高糖(high glucose, HG)诱导的大鼠肾细胞构建体外模型,分别予以 DKD 小鼠 10、20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的 ISL 灌胃治疗 12 周后,发现小鼠 BUN 水平较模型组分别降低了 47.4%、52.7%;Scr 较模型组分别降低了 31.3%、41.7%;尿蛋白较模型组分别降低了 66.2%、77.9%;肾组织中转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)较模型组分别降低了 34.3%、44.8%;结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)较模型组分别降低了 47.9%、55.9%;胶原蛋白 IV(collagen type IV, Col-IV)较模型组分别降低了 67.3%、65.3%;炎症因子与模型组相比:白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)分别降低了 52.4%、56.9%;单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)分别降低了 49.6%、61.9%;氧化应激指标与模型组相比, Nrf2 含量分别升高了 363.8%、607.4%, HO-1 表达量分别升高了 317.2%、727.8%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。HE、PAS 和 MASSON 染色结果显示,经 ISL 干预后肾组织损伤减轻、胶原沉积减少、纤维化程度降低。体外实验中,将 HG 诱导后的细胞分别转染 SIRT1 靶向 siRNA 和 SIRT1 过表达质

粒,发现 SIRT1 沉默后 ISL 无法逆转 HG 引起的细胞上述各项指标改变,而在 SIRT1 过表达的细胞中则能明显逆转细胞损伤。实验表明,ISL 可以通过调控 SIRT1/Nrf2,抑制炎症反应和氧化应激,减轻 DKD 引起的肾病理改变。

2.3 调控 SIRT1/NF- κ B

黄芪甲苷(astragaloside IV, AS-IV)是提取自黄芪的一类皂苷化合物,具有抗炎、抗肿瘤等多种药理学作用。WANG 等^[20]利用糖尿病 KK-Ay 小鼠和 HG 诱导的小鼠永生足细胞构建 DKD 体内外实验模型。DKD 小鼠按 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量予以 AS-IV 灌胃持续 12 周后,发现小鼠白蛋白与肌酐酞比值较模型组下降了 24.7%;肾组织中 TGF- β 、E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)的表达水平较模型组分别下降了 25%、30.6%;N-钙黏蛋白(N-cadherin, N-cad)较模型组升高了 44.2%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。光学显微镜观察发现,与模型组相比经 AS-IV 治疗后肾病理改变明显缓解;透射电镜观察到 AS-IV 治疗后的足突融合得到改善;肾小球基底膜和系膜细胞增生减少。在体外实验中,将 HG 诱导后的细胞经过不同剂量(25 、 50 和 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)的 AS-IV 处理 48 h 后发现, α -SMA 表达量较 HG 组分别下降了 23.8%、31.7%、46%;N-cad 较 HG 组分别下降了 17.4%、31.9%、46.3%;E-cad 较 HG 组分别上升了 52.1%、18.6%、113%;Nephrin 较 HG 组分别上升了 33.3%、77.8%、114.8%;此外,将 HG 诱导后的细胞分别用 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 AS-IV、 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 SIRT1 激活药(SRT1720)、AS-IV + $25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 SIRT1 抑制药(EX527)处理。发现与 AS-IV 组相比,SRT1720 组的 SIRT1 表达量上升了 14.1%,而 EX527 组则降低了 28.2%;SRT1720 组的核因子 κ B p65 亚基(nuclear factor kappa B p65 subunit, P65)表达量下降了 41.3%,而 EX527 组则上升了 10.9%。SRT1720 组的 LC3 II 表达量上升了 14.8%,而 EX527 组则下降了 33.3%;SRT1720 组 Beclin 表达量上升了 29%,而 EX527 组则下降 48.3%,上述指标差异均有统计学意义($P < 0.05$)。以上研究结果证明,AS-IV 可以通过 SIRT-NF- κ B p65 轴促进自噬,抑制 HG 诱导的足细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。

槲子苷(geniposide, GE)是提取自中药槲子中的一种天然苷类化合物,具有保肝、调节血糖、抗炎等作用。LI 等^[21]分别用高脂喂养联合 STZ 造模的 C57BL/6 小鼠和 HG 诱导的足细胞构建 DKD 体内外

实验模型。体内实验中,经 25 、 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 GE 溶液连续灌胃 28 d 后,发现 DKD 小鼠 Scr 较模型组分别降低了 11.6%、31.1%;BUN 较模型组分别降低了 9.9%、25.8%;肾组织中 IL-6 表达水平较模型组分别降低了 31.9%、60.8%;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)较模型组分别降低了 43.9%、67.3%;IL-1 β 较模型组分别降低了 36.5%、54.2%;MDA 较模型组分别降低了 21.4%、33.6%;SOD 较模型组分别升高了 51.2%、116.6%;谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)较模型组分别升高了 50%、93.4%;腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)蛋白表达比值较模型组分别升高了 28.3%、54.7%;SIRT1 表达量较模型组均升高了 45.2%。HE、MASSON 和 PAS 染色结果发现经过 GE 治疗后,肾组织损伤较模型组减轻、纤维化程度降低。TUNEL 染色结果显示,与模型组相比,经 25 、 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 GE 治疗后阳性率分别降低了 36.5%、55.6%。与模型组相比,经 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ GE 治疗后肾组织 p-NF- κ B 和 IL-1 β 的蛋白相对表达水平分别下降了 24.1%、16.1%,效应呈剂量依赖性。在体外实验中,分别用 50 、 100 、 $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 GE 处理 HG 诱导的足细胞,发现与 HG 组相比经 GE 干预的细胞 AMPK 表达量分别升高了 41.5%、73.6%、84.9%,而用 AMPK-siRNA 转染的细胞可以逆转 GE 的干预效应,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。实验结果证明 GE 可以减轻氧化应激和炎症伴发的细胞凋亡,作用机制可能与调控 APMK/SIRT1/NF- κ B 信号通路有关。

川芎内酯(ligustilide, LIG)是从川芎中提取的一种化合物,具有扩张血管、改善血液循环的药理作用。XU 等^[22]用 SD 大鼠高脂喂养联合 STZ 构建 DKD 动物模型,每日予以成模的 DKD 大鼠 20 、 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 LIG 溶液灌胃治疗持续 6 周。该研究发现,DKD 大鼠的 BUN 水平较模型组分别降低了 12.5%、34.9%;Scr 较模型组分别降低了 13.5%、40.7%;肾组织中 Nephrin 表达量较模型组分别升高了 42.4%、96.6%;SIRT1 较模型组分别升高了 42.1%、81.6%;p-NF- κ B P65 较模型组分别升高了 9.1%、17.9%;在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。实验结果表明,LIG 可能通过调节 SIRT1/NF- κ B 通路减轻 DKD 大鼠的足细胞损伤。

2.4 调控 SIRT1/FoxO1

黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS)是黄芪中的一种天然有效成分,具有抗氧化和抗高血压的功效。XU 等^[23]利用 HG 诱导的小鼠足细胞和经高脂饲

料喂养联合 STZ 腹腔注射造模的 SD 大鼠构建 DKD 体内外模型。研究发现,细胞经 50、100、200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ APS 处理后与 HG 组相比,细胞凋亡率分别降低了 37%、46.2%、74.1%; Bcl-2 分别升高了 70.4%、185.2%、259.3%; Bax 分别降低了 30.4%、61.7%、83.9%; c-caspase-3 分别降低了 35.8%、61.5%、81.6%; Podocin 分别升高了 136.8%、252.6%、381.2%; Nephlin 分别升高了 116.7%、255.6%、422.2%; LC3 II/LC3 I 分别升高了 160%、270%、365%; Beclin-1 分别升高了 82.5%、140.5%、300%; 泛素结合蛋白 P62 (sequestosome 1, P62) 分别降低了 36.8%、57.4%、80%; SIRT1 分别升高了 140%、240%、540%; FoxO1 分别升高了 126.3%、231.6%、436.8%; 而再经 SIRT1 抑制药 EX-527 处理后, PAS 的作用效应被逆转,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。体内实验中,予以 DKD 大鼠 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量的 APS 溶液持续灌胃治疗 8 周,发现 DKD 大鼠的 BUN、Scr、尿白蛋白较模型组分别下降了 62.2%、67.3%、59.5%; 肾组织中 SOD、MDA 蛋白表达水平较模型组分别升高了 90.3%、65.8%; MCP-1、IL-6、TNF- α 的 mRNA 水平较模型组分别升高了 64.1%、56.8%、61.7%; 凋亡和自噬相关指标、通路蛋白表达变化趋势与体外实验一致,且在 PAS 基础上联合 EX-527 灌胃后发现 PAS 的治疗作用发生逆转,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。实验结果显示,APS 能够通过激活 SIRT1/FoxO1 通路促进足细胞自噬、抑制氧化应激和炎症反应,进而缓解 DKD 造成的肾损伤。

3 讨论

SIRT1 在 DKD 的进展过程具有至关重要的作用,临床数据显示 SIRT1 的基因多态性能够影响患者对 DKD 的易感性^[11]。在生物学机制方面,SIRT1 能通过上调 PGC-1 α 、Nrf-2、FoxO1 等基因转录相关蛋白,从而改善 DKD 小鼠肾线粒体功能、抑制氧化应激和炎症反应,以缓解高血糖引起的肾纤维化。此外,SIRT1 还可抑制 NF- κ B 表达水平,促进肾自噬、减轻足细胞损伤、降低 EMT 的发生率。上调 DKD 体内外模型中 SIRT1 的表达水平,能够有效缓解肾组织以及足细胞、系膜细胞等肾细胞的病理改变。SIRT1 已被确认为是治疗 DKD 的潜在治疗靶点,为 DKD 的临床诊疗提供了新的思路。

中草药中含有多种活性成分,能够通过多靶点、多途径的方式保护肾,且药物不良反应较小、预后良好,因此在防治 DKD、减轻靶器官损伤的过程中具有很大优势。中药提取物是将中药材中的有效成分经

现代萃取工艺提炼而成,验证其有效性及安全性后投入临床使用,与现代化学药物及传统中药汤剂相比,药物不良反应相对较小且具有便于储存和使用的特点,故而近年来得到了广泛的研究和应用。上述研究结果显示,不少中药提取物可以靶向作用于 SIRT1 调控关键因子和信号通路,发挥肾保护作用,减轻糖尿病实验模型因长期高血糖状态对于肾组织及细胞的病理损伤,从而延缓 DKD 的进展。

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] CHOU Y J, KAN W C, CHANG C M, *et al.* Renal protective effects of low molecular weight of inonotus obliquus polysaccharide (LIOP) on HFD/STZ-induced nephropathy in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1535.
- [3] 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/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(4): 49—57. 2021-04-20 [2024-06-01]. <http://medi-guide.meditool.cn/ympdf/F59F39D5-1F91-E8AB-799C-3161595CF8AC.pdf>.
- [4] 中华医学会肾病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255—304.
- [5] YANG Y, LIU Y, WANG Y, *et al.* Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 831168. 2022-03-11 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728342/>.
- [6] TATOMIR A, RAO G, BOODHOO D, *et al.* Histone deacetylase SIRT1 mediates C5b-9-induced cell cycle in oligodendrocytes [J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 619. 2020-04-09 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328069/>.
- [7] HAO X, SHIROMOTO Y, SAKURAI M, *et al.* ADAR1 downregulation by autophagy drives senescence independently of RNA editing by enhancing p16(INK4a) levels [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(8): 1202—1210.
- [8] HE F, LI Q, SHENG B, *et al.* SIRT1 inhibits apoptosis by promoting autophagic flux in human nucleus pulposus cells in the key stage of degeneration via ERK signal pathway [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8818713. 2022-02-30 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728342/>.
- [9] RADA P, PARDO V, MOBASHER M A, *et al.* SIRT1 controls acetaminophen hepatotoxicity by modulating inflammation and oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(13): 1187—1208.
- [10] JALGAONKAR M P, PARMAR U M, KULKARNI Y A, *et al.* SIRT1-FOXOs activity regulates diabetic complications [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106014. 2022-01-30 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34856334/>.
- [11] WANG W, SUN W, CHENG Y, *et al.* Role of sirtuin-1 in diabetic nephropathy [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(3): 291—309.

- [12] WANG W, SUN W, CHENG Y, *et al.* Management of diabetic nephropathy: The role of sirtuin-1 [J]. *Future Med Chem*, 2019, 11(17): 2241—2245.
- [13] MARTINEZ-ARROYO O, ORTEGA A, GALERA M, *et al.* Decreased urinary levels of SIRT1 as non-invasive biomarker of early renal damage in hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6390.
- [14] ZHU H, FANG Z, CHEN J, *et al.* PARP-1 and SIRT-1 are interacted in diabetic nephropathy by activating AMPK/PGC-1 α signaling pathway [J/OL]. *Diabetes Metab Syndr Obesity*, 2021, 14: 355—366. 2021-01-25 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33531822/>.
- [15] XUE H, LI P, LUO Y, *et al.* Salidroside stimulates the Sirt1/PGC-1 α axis and ameliorates diabetic nephropathy in mice [J/OL]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 240—247. 2019-02-30 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30668374/>.
- [16] PARK J, SEO E, JUN H S. Bavachin alleviates diabetic nephropathy in db/db mice by inhibition of oxidative stress and improvement of mitochondria function [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114479. 2023-05-30 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36921531/>.
- [17] HUANG Q, CHEN H, YIN K, *et al.* Formononetin attenuates renal tubular injury and mitochondrial damage in diabetic nephropathy partly via regulating sirt1/PGC-1 α pathway [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 901234. 2022-05-12 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35645821/>.
- [18] ZHANG J, ZHAO X, ZHU H, *et al.* Crocin protects the renal tubular epithelial cells against high glucose-induced injury and oxidative stress via regulation of the SIRT1/Nrf2 pathway [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(2): 193—197.
- [19] HUANG X, SHI Y, CHEN H, *et al.* Isoliquiritigenin prevents hyperglycemia-induced renal injuries by inhibiting inflammation and oxidative stress via SIRT1-dependent mechanism [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1040.
- [20] 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.
- [21] LI F, CHEN Y, LI Y, *et al.* Geniposide alleviates diabetic nephropathy of mice through AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173449. 2020-11-30 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758570/>.
- [22] XU F, YE Z, TAO S, *et al.* Ligustilide alleviates podocyte injury via suppressing the SIRT1/NF- κ B signaling pathways in rats with diabetic nephropathy [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(18): 1154.
- [23] XU Y, XU C, HUANG J, *et al.* Astragalus polysaccharide attenuates diabetic nephropathy by reducing apoptosis and enhancing autophagy through activation of Sirt1/FoxO1 pathway [J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(9): 3067—3078.

(收稿日期 2024-07-20)

· 科学文摘 ·

Tirzepatide 治疗肥胖心力衰竭患者的临床研究

引自: PACKER M, ZILE M R, KRAMER C M, *et al.* Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity [J/OL]. *N Engl J Med*, 2024. 2024-12-16 [2024-12-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39555826/>.

肥胖会增加射血分数保留的心力衰竭风险。Tirzepatide 是葡萄糖依赖性促胰岛素多肽和胰高血糖素样肽-1 受体的长效激动药,可显著减轻体质量。

该研究为一项双盲、随机、安慰剂对照的国际多中心的临床试验。研究对象为慢性心力衰竭、左心室射血分数至少 50%、体质量指数 (BMI) ≥ 30 的患者。将入组患者按照 1:1 的比例随机分为试验组与安慰剂组,试验组患者每周皮下注射 Tirzepatide 2.5 mg;安慰剂组患者接受同剂量安慰剂。主要治疗终点一为心血管原因死亡或心力衰竭事件恶化(在首次事件发生时间分析中评估);主要治疗终点二为堪萨斯城心肌病问卷临床总分 (KCCQ-CSS; 分数范围 0~100 分,分数越高表示生活质量越好) 中从基线到 52 周的变化。

该试验共入组 731 例患者,其中试验组 364 例,安慰剂组 367 例,中位随访时间为 104 周。试验组和安慰剂组分别有 36 例 (9.9%) 和 56 例患者 (15.3%) 发生心血管原因死亡或心力衰竭事件恶化 [风险比, 0.62; 95% 置信区间 (CI), 0.41~0.95; $P < 0.05$]。试验组和安慰剂组分别有 29 例 (8.0%) 和 52 例 (14.2%) 患者发生心力衰竭事件恶化 (风险比, 0.54; 95% CI, 0.34~0.85); 试验组和安慰剂组分别有 8 例 (2.2%) 和 5 例 (1.4%) 患者发生心血管原因死亡 (风险比, 1.58; 95% CI, 0.52~4.83)。52 周时,试验组和安慰剂组的 KCCQ-CSS 的变化值分别为 (19.5 $\pm$ 1.2) 和 (12.7 $\pm$ 1.3) 分 (组间差异, 6.9; 95% CI, 3.3~10.6; $P < 0.001$)。试验组和安慰剂组分别有 23 例 (6.3%) 和 5 例 (1.4%) 患者发生导致试验药物停药的不良事件,主要是胃肠道方面的原因。

Tirzepatide 治疗与安慰剂相比,心血管原因导致复合死亡或心力衰竭恶化的风险降低,并改善了射血分数保留和肥胖的心力衰竭患者的健康状况。

(孟海峰 摘录)