DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.034

黄芪及其活性成分干预足细胞损伤的机制研究进展

闫海虹[1],郭婷[2,3],黄文龙[2,3],徐炎[2,3],郑海涛[2,3]
(1.山西省儿童医院,山西 太原 030013;2.河南中医药大学第一附属医院儿科医院,河南 郑州 450003;
3.河南中医药大学儿科医学院,河南 郑州 450003)

摘要:足细胞(podocyte)损伤其可引起多种肾小球疾病,修复或改善足细胞损伤为治疗多种肾小球疾病的潜在靶点,受到广泛关注。其关键病理机制主要与氧化应激、自噬失调、炎症反应、上皮-间充质细胞转分化、线粒体功能障碍、内质网应激、足细胞标志蛋白表达异常等有关。足细胞损伤属于中医学"肾元"范畴,为本虚标实之证。黄芪可通过补肾益气以扶正、托"毒"外出以祛邪之法治疗足细胞损伤,通过调控自噬、改善线粒体功能障碍、调控足细胞标志蛋白表达以扶正,拮抗氧化应激、抑制炎症反应、抑制上皮-间充质细胞转分化、下调内质网应激以祛邪,多途径、多靶点发挥保护足细胞作用。对黄芪及其活性成分干预足细胞损伤的机制研究现状展开综述,旨在为临床应用黄芪治疗足细胞损伤提供参考依据,并对未来研究方向进行展望。

关键词:黄芪;足细胞损伤;扶正祛邪;机制;研究进展
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0186-07

Mechanism of Huangqi(Astragali Radix) and Its Active Ingredients in Intervening Podocyte Injury:AReview

YAN Haihong[1],GUO Ting[2,3],HUANG Wenlong[2,3],XU Yan[2,3],ZHENG Haitao[2,3]
(1.TCM Department,Children's Hospital of Shanxi,Taiyuan 030013,Shanxi,China;
2.Pediatric Hospital,The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450003,Henan,China;
3.Pediatric Medical College,Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450003,Henan,China)

Abstract:Podocyte is one of the important components of glomerular filtration barrier. Its injury can cause a variety of glomerular diseases. Repairing or improving podocyte injury is a potential target for the treatment of a variety of glomerular diseases and has received extensive attention. The key pathological mechanisms are mainly related to oxidative stress,autophagy disorder,inflammatory response,epithelial-mesenchymal transition,mitochondrial dysfunction,endoplasmic reticulum stress and abnormal expression of podocyte marker proteins. Podocyte injury belongs to "kidney source" in TCM,which is the syndrome of deficiency in root and excess in branch. Huangqi(Astragali Radix) can treat podocyte injury by tonifying kidney and replenishing Qi to strengthen the healthy Qi and expelling toxin to eliminate the pathogenic factors. It can regulate autophagy,improve mitochondrial dysfunction and regulate the expressions of podocyte marker proteins to reinforce the healthy Qi. It can regulate anti-oxidative stress,inhibit inflammatory response,inhibit epithelial-mesenchymal transition,and down-regulate endoplasmic reticulum stress to eliminate the pathogenic factors. It plays a role in protecting podocytes in multiple pathways and multiple targets. This article reviewed the research status of the mechanism of Huangqi(Astragali Radix) and its active ingredients in the intervention of podocyte injury,aiming to provide a certain reference for the clinical application of Huangqi(Astragali Radix) in the treatment of podocyte injury and to prospect the future research direction.

Keywords:Huangqi(Astragali Radix);podocyte injury;reinforce the healthy Qi and eliminate the pathogenic factors;mechanism;research progress

足细胞(podocyte)是维持肾小球滤过膜完整性的重要结构之一,足细胞损伤与多种肾小球疾病(包括局灶节段性肾小球硬化、微小病变型肾病、膜性肾病等)的病理变化密切相关。修复或改善足细胞损伤为治疗多种肾小球疾病的潜在靶点,受到广泛关注。目前尚无针对性治疗足细胞损伤的有效方法,临床主要采用免疫抑制剂及血管紧张素受体阻滞剂等药物治疗,但免疫抑制剂疗效不甚明显且不良反应大[1];此外,国内外多种药物尚处于试用和观察阶段。

足细胞为肾小囊脏层上皮细胞,属于中医学"肾元"范畴;其调节肾小球水液等的滤过功能,与肾主水相合。"肾失封藏、肾不主水"是足细胞损伤的核心病机[2]。亦有从"玄府理

基金项目:河南省自然科学基金项目(232300421306);河南省第二批中医药青苗人才培养项目(豫卫中医函〔2021〕16号);河南省中医药科学研究专项(20-21ZY2167);河南省国家中医临床研究基地科研专项(2019JDZX2025);中国民族医药学会科研项目(2020ZY267-400601)
作者简介:闫海虹(1991-),女,山西晋中人,主治医师,博士,研究方向:中医儿科临床及基础。
通讯作者:郭婷(1989-),女,河南林州人,主治医师,博士,研究方向:中西医结合防治小儿肾脏病。

论”“肾络癥瘕”“络病理论”和“干血理论”等角度阐明足细胞损伤的病因病机[3]。但足细胞损伤病位在肾,为本虚标实之证,为医家均认同的观点。基于多靶点、多途径、多环节等作用特点的中医药治疗足细胞损伤临床效果确切[3-5],可不同程度地起到保护足细胞作用,是非常有前景的治疗方式。其中,黄芪是治疗足细胞损伤的具代表性的单味中药,其治疗肾小球疾病疗效的发挥与修复、改善足细胞损伤密切相关。因此,本文将对黄芪及其活性成分干预足细胞损伤的机制研究现状展开综述。

1 黄芪及其临床应用

黄芪最早记录于《神农本草经》中。目前已从黄芪中提取分离出了超过 227 种成分[6],其药用成分主要包括皂苷类、多糖类和黄酮类等,其中皂苷类中的黄芪甲苷(astragaloside Ⅳ,AS-Ⅳ)是黄芪的重要活性成分,是其药效发挥的物质基础[7],也是研究最多的成分;黄芪多糖(astragalus polysacharin,APS)是黄芪中含量最多的活性成分,临床研究相对也较多。黄芪被广泛应用于呼吸、泌尿、心血管等多个系统疾病的治疗,具有抗氧化[8]、调节免疫[8-9]、抗炎[10]、抗肿瘤[11]等作用。

2 黄芪及其活性成分对足细胞损伤的保护作用机制

肾精气受损,湿瘀浊内停、外感热毒内陷为足细胞损伤的核心,需益气固肾、活血利水、脱毒外出[12]。黄芪味甘、性微温,具有补肾益气、托毒、行滞、利尿消肿等功效。黄芪的功效主治,恰与足细胞损伤的中医治法吻合。因此,从中医辨证理论角度,中药黄芪可用于治疗足细胞损伤。

临床中黄芪可用于治疗多种肾小球疾病,一项临床 Meta 分析[13]显示,黄芪辅助治疗糖尿病肾病可减少蛋白尿、降低血清肌酐水平。在糖尿病肾病动物模型中,黄芪注射液可减轻足细胞足突融合病变程度[14]。黄芪的多种活性成分均可对足细胞损伤发挥保护作用[15],其中,黄芪皂苷对足细胞损伤的保护作用优于黄芪黄酮和 APS[16]。黄芪及其主要活性成分可通过多靶点、多通路干预足细胞损伤。

2.1 拮抗氧化应激

2.1.1 氧化应激与足细胞损伤 氧化应激(Oxidative Stress,OS)反应可通过一系列的信号转导途径,导致足细胞损伤[17]。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases,NOx)、一氧化氮合酶等均可产生活性氧(reactive oxygen species,ROS),而 NOx 途径是细胞 ROS 的主要来源[18-19]。NOx 过度表达会引起足细胞损伤[20-21]。此外,线粒体是 ROS 产生的重要场所,在有害刺激下,NOx 上调或足细胞细胞体中线粒体功能障碍[19],ROS 产生过度,直接攻击引起足细胞损伤或功能障碍[22-23]。

2.1.2 黄芪及其活性成分抗氧化应激 黄芪及其活性成分发挥拮抗氧化应激、保护足细胞作用,主要集中在抑制 ROS 等氧化物生成,增加抗氧化物生成。

APS 干预血管紧张素Ⅱ诱导的人足细胞损伤模型后,可抑制 ROS 的增加,提高足细胞活力,减少足细胞凋亡[24]。AS-Ⅳ干预高糖足细胞损伤模型后,脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量明显降低,抗氧化物包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、过氧化氢酶(catalase,CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)的活性明显增加,足细胞活性改善[25],一氧化氮合酶含量降低,从而改善氧化应激反应[26]。AS-Ⅳ干预氯化镉(cadmium chloride,$CdCl_2$)诱导足细胞损伤模型后,MDA 含量明显下降,SOD 活力升高,ROS 产生减少[27]。

此外,从上游的转录水平,核转录因子 E2 相关因子 2 是细胞内重要的抗氧化的核转录因子,可与抗氧化反应元件结合,可上调红素加氧酶 1、谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚单位等相关抗氧化蛋白表达,增强机体抗氧化能力,减轻氧应激损伤[28-29]。AS-Ⅳ干预高糖诱导足细胞损伤模型后,核转录因子 E2 相关因子 2 表达上调,红素加氧酶 1、谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚单位蛋白表达上调,抗氧化反应元件的活性增加,足细胞存活率改善、凋亡减少[26,28]。综上,氧化应激在足细胞的损伤中具有重要作用,黄芪及其活性成分可通过减少过氧化物 MDA,增加抗氧化物 SOD、CAT、GSH-Px 的产生,抑制 ROS 增加,其抗氧化机制与上调核转录因子 E2 相关因子有关。但黄芪及活性成分调控氧化应激保护足细胞的具体机制研究仍较少,仍待进一步研究。

2.2 调控自噬

2.2.1 自噬失调与足细胞损伤 自噬是溶酶体对其内部蛋白质、细胞器等进行降解的过程[30]。生理状态下,足细胞具有很高的基础自噬水平,以此维持细胞稳态[31],因此自噬对维持足细胞内环境稳定至关重要。早期激活的足细胞自噬,可清除和降解折叠错误的蛋白质,保护足细胞;当足细胞过度自噬后,可引起足细胞大量坏死[32]。腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase,AMPK)和沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1,SIRT1)能促进足细胞自噬,是自噬正向调控因子,对足细胞具有保护作用[33]。

2.2.2 黄芪及其活性成分调控自噬 黄芪及其活性成分可通过升高 AMPK、SIRT1、SIRT6 表达,升高自噬蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3-Ⅱ(microtubule-associated protein 1 light chain3 Ⅱ,LC3 Ⅱ)、自噬基因 Beclin1 表达,降低自噬抑制相关蛋白 P62 表达,改善自噬功能,从而减轻足细胞损伤。AS-Ⅳ干预高糖诱导足细胞损伤模型后,上调 SIRT1、SIRT6 蛋白表达,明显上调 Beclin1、LC3 Ⅱ蛋白及 mRNA 表达,自噬体增多,从而改善足细胞损伤[34-35]。AS-Ⅳ干预核苷酸嘌呤霉素(Puromycin aminonucleoside,PAN)诱导的足细胞损伤模型后,足细胞 LC3 Ⅱ表达下调、P62 表达升高,从而稳定自噬发挥足细胞保护作用[36]。以上研究表明,黄芪及其活性成分可通过调控自噬减轻足细胞损伤。然自噬涉及多条信号通路,由多个相关靶点蛋白调节,目前相关研究仍较局限,未来可针对其他信号通路及靶点蛋白及对上下游信号通路的作用机制开展进一步探讨。

2.3 抑制炎症反应

2.3.1 炎症反应与足细胞损伤 在有害刺激下,机体通过多种途径激活体内炎症反应,促进足细胞产生大量的炎性因子如白细胞介素(Interleukin,IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等,导致足细胞炎性损伤[37]。其中,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)家族两个主要亚族 p38 MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)信号通路是调控炎症反应的关键信号通路[38]。核因子-κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)在炎症发生和调节过程中发挥关键作用,可以调控黏附因子、趋化因子、促炎因子等炎症相关因子的表达[39-40]。

2.3.2 黄芪及其活性成分抑制炎症反应 黄芪及其活性成分抑制炎症反应机制主要与下调 MAPK(包括 p38 MAPK、JNK)、NF-κB 表达,下调核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pro-

tein 3,NLRP3)炎症小体表达,下调促炎因子 TNF-α、单核细胞趋化蛋白1和细胞间黏附分子-1、IL-1β、IL-6等,调节促炎型巨噬细胞 M1/M2 表型平衡有关[41]。AS-Ⅳ干预 PAN 诱导的足细胞损伤模型后,JNK、p38MAPK 的表达明显下降[42],从而减轻炎症反应。AS-Ⅳ干预链脲霉素(STZ)诱导的糖尿病大鼠后,降低 NF-κB 活性、蛋白和 mRNA 水平,降低促炎因子 TNF-α、单核细胞趋化蛋白1和细胞间黏附分子-1的水平,改善足细胞足突融合,降低蛋白尿[43];干预高糖诱导的足细胞损伤模型后,可抑制 NF-κB 的激活和降低 NLRP3 炎症小体的表达[44],从而减轻足细胞的炎症反应。黄芪提取物毛蕊异黄酮可通过抑制 NF-κB p65 的磷酸化途径,显著降低 TNF-α 和 IL-1β 的表达[45],改善炎症反应。APS 干预血管紧张素 II(angiotensin II,Ang II)诱导的足细胞损伤模型后,IL-6、IL-1β 和 TNF-α 表达下调,足细胞活力抑制降低,细胞凋亡减少[46],从而减轻炎症反应对足细胞的损伤。肾组织中促炎型巨噬细胞 M1/M2 表型失衡,尤其 M1 极化可导致足细胞损伤。AS-Ⅳ干预阿霉素(adriacin doxorubicin,ADR)诱导的足细胞损伤模型后,抑制 M1 极化趋势、促进 M2 型极化,增强 M2 型极化相关标志物 CD206、Arg-1、IL-10 蛋白及 mRNA 表达,从而降低足细胞黏附率及凋亡率[47]。黄芪及其活性成分抑制炎症反应的作用机制见插页XXXVⅢ图1。

2.4 抑制足细胞转分化

2.4.1 足细胞转分化与足细胞损伤 在有害刺激下,肾小球足细胞会失去足细胞原有形态学表型,即出现上皮-间充质转分化(epithelial-mesen-chymal transition,EMT)。当足细胞发生 EMT 时,间充质标记物[如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)等]上调,足细胞标志物下调导致足细胞结构损伤[48],足细胞脱落或凋亡。转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)是诱导足细胞 EMT 的主要介质,常用于建造足细胞损伤模型;整合素连接激酶(integrin-linked kinase,ILK)也属于间充质标记物,是足细胞 EMT 中的重要环节,过度表达可诱导细胞的性状改变、过度增生及 EMT[49];Wnt/β-catenin、Jaggad/Notch 等信号通路也是 EMT 主要调控信号通路[50]。因此 TGF-β、ILK、Wnt/β-catenin、Jaggad/Notch 信号通路异常,均可致足细胞发生 EMT,从而引起足细胞结构损伤。

2.4.2 黄芪及其活性成分抑制足细胞转分化 黄芪及其活性成分可通过调控 Jaggad/Notch 信号通路、β-catenin 通路,下调充质标记物 ILK、MMP-2 和 MMP-9 等,抑制足细胞转分化,对足细胞具有保护作用。AS-Ⅳ干预高糖诱导的足细胞损伤模型后,ILK 表达明显减少[25,51]。黄芪总苷干预 ADR 诱导的足细胞损伤模型后,可抑制间充质标记物 MMP-2 和 MMP-9 表达,保护足细胞免受 ADR 损伤[52]。AS-Ⅳ干预高糖诱导的足细胞损伤模型,Notch 信号通路相关蛋白(Jagged1、Notch1、Hes1、Hev1)表达降低[53]。过表达的 miR-21 可促进足细胞转分化、激活 β-catenin 通路和转化生长因子(TGF)-β1/Smads 通路,AS-Ⅳ干预后可改善上述通路激活造成的足细胞转分化[54]。EMT 的发生、发展过程复杂,以上研究阐释了黄芪及其活性成分抑制 EMT 的部分机制,其具体机制及作用环节仍待深入研究。

2.5 改善线粒体功能障碍

2.5.1 线粒体功能障碍与足细胞损伤 正常的线粒体结构和功能对维持足细胞特殊结构与功能至关重要。线粒体功能障碍包括线粒体的氧化应激(2.1.1 见氧化应激与足细胞损伤)、ATP 合成减少、生物合成减少、分裂与融合失调、自噬紊乱等[55],可导致足细胞损伤。

2.5.2 黄芪及其活性成分改善线粒体功能障碍 近年来线粒体相关研究仍呈爆发式增长,基于线粒体保护足细胞的研究亦受到广泛关注。黄芪及其活性成分改善线粒体功能障碍的研究多集中在 AS-Ⅳ。在高糖诱导的足细胞损伤模型中,AS-Ⅳ可显著上调足细胞线粒体 JC-1 聚合物含量,下调线粒体 JC-1 单体含量,上调细胞 ATP 含量,从而改善线粒体功能障碍[53]。在 $CdCl_2$ 诱导的足细胞损伤模型中,AS-Ⅳ增加线粒体膜高电位聚合物 P2,减少线粒体膜低电位单体 P3,显著升高胞群 P2/P3 的比值,显著下调线粒体自噬通路 PINK1 蛋白和 mRNA 表达,从而改善线粒体自噬[27,56]。AS-Ⅳ干预高糖诱导足细胞损伤模型后,线粒体生物合成刺激因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1α(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α,PGC-1α)、核呼吸因子(Nuclear respiratory factor-1,NRF-1)、线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A,TFAM)蛋白表达增加,线粒体呼吸链复合(Complex I,CI)、CII、CIII、CIV、CV 的表达增加,ATP 含量与线粒体 DNA 拷贝数增加,活细胞线粒体增加,维持线粒体膜电位;AS-Ⅳ干预 DN 小鼠肾组织模型后,PGC-1α、NRF-1 蛋白的表达增加,线粒体呼吸链相关蛋白 CI、CII、CIII、CIV、CV 的表达增加,ATP 含量与线粒体 DNA 拷贝数增加,线粒体凋亡减少[28]。在高糖诱导的足细胞损伤模型中,AS-Ⅳ可改善线粒体膜电位,减轻线粒体断裂程度,明显改善线粒体分裂[34]。以上研究表明,黄芪及其活性成分可通过改善线粒体自噬紊乱、增加线粒体生物合成、增加 ATP 合成、改善线粒体分裂等途径,改善足细胞线粒体的功能障碍。黄芪及其活性成分能否通过调控线粒体-内质网偶联发挥治疗作用以及对线粒体质量控制、线粒体能量代谢的影响等可作为未来进一步深入探索的方向。

2.6 下调内质网应激

2.6.1 内质网应激与足细胞损伤 内质网是细胞重要的细胞器,维持着蛋白质合成与降解的平衡。内质网应激(Endoplasmic reticulum stress,ERS)是错误折叠的蛋白质在内质网中积累,可使细胞进入应激状态[57]。与自噬相同,ERS 亦是足细胞损伤中的关节因素。体外实验证明,白蛋白超载浓度和时间依赖性地诱导足细胞损伤和凋亡与 ERS 等信号通路上调有关[58]。晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)可以上调足细胞中葡萄糖调节蛋白78(Glucose-regulated protein78,GRP78)的表达,诱导 ERS,并最终以剂量和时间依赖性的方式导致足细胞凋亡[59]。适度的 ERS 对细胞具有保护作用,过度的 ERS 可激活细胞内"未折叠蛋白反应"(unfolded protein response,UPR)介导的三条信号通路:蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase,PERK)、活化转录因子-6(activating transcription factor 6,ATF6)、肌醇需求蛋白1(Inositol requiring enzyme1,IRE1)[60],以恢复内质网稳态。因此激活 ERS 反应,可通过 PERK、ATF6、IRE1、AGEs/GRP78 等信号通路,导致足细胞损伤或凋亡。

2.6.2 黄芪及其活性成分可下调内质网应激 黄芪及其活性成分可以下调 PERK、ATF6、IRE1、GRP78 表达,恢复细胞内 Ca 稳态(恢复 ER 钙 ATP 酶(Ca^{2+}-ATP,SERCA)表达),减轻 ERS 反应及其诱导的细胞凋亡,延缓糖尿病肾病的进展。目前

表 1 黄芪及其活性成分调控足细胞标志蛋白表达

成分	实验模型		机制	文献
	诱导剂	实验对象		
AS－Ⅳ	高糖	小鼠足细胞	上调 nephrin 蛋白及 mRNA 的表达，下调 desmin 蛋白及 mRNA 的表达	陈廷芳 2017[71]
AS－Ⅳ	链脲佐菌素	大鼠	降低蛋白尿，减少足细胞足突融合和数目，上调 α3β1 整合素的表达	罗蕴龄 2014[72]
AS－Ⅳ	链脲佐菌素	大鼠	上调 nephrin、podocin 蛋白的表达，下调 desmin 蛋白的表达	宋志霞 2020[73]
AS－Ⅳ	$CdCl_2$	小鼠足细胞	上调 nephrin、下调 desmin 蛋白的表达	石富兄 2020[27] GONG P 2023[56]
AS－Ⅳ	PAN	人足细胞	上调 nephrin、podocin mRNA 的表达	徐蕾 2018[74]
AS－Ⅳ	PAN	人足细胞	上调 synaptopodin 的表达	曾又佳 2020[36]
AS－Ⅳ	PAN	大鼠	降低蛋白尿，上调 nephrin、podocin、synaptopodin 的表达	ZENG Y 2020[75]
AS－Ⅳ	PAN	人足细胞	上调 F－actin 和 synaptopodin 的表达和分布，修复基于 actin 的细胞骨架的形态	ZENG Y 2020[75]
APS	AngⅡ	小鼠足细胞	上调 nephrin 的表达、下调 desmin 的表达	刘宇翔 2023[35]
APS	AngⅡ	人足细胞	上调 nephrin 蛋白的表达，下调 TRPC6 mRNA 的表达，提高足细胞活性	柏琳 2021[24]
APS	ADR	小鼠足细胞	上调 nephrin 蛋白及 mRNA 的表达，下调 desmin 蛋白及 mRNA 的表达，细胞活力增高	王明娟 2019[76]
环黄芪醇	多柔比星	小鼠足细胞	上调 nephrin、podocin 的表达，显著改善足细胞黏附性	郭敏 2022[77]

研究主要集中在 AS－Ⅳ。在棕榈酸（Palmitic acid，PA）诱导的足细胞损伤模型中，AS－Ⅳ显著改善了 SERCA 活性和 SERCA2 表达，恢复了细胞内 Ca 稳态[61－62]，并以剂量依赖性地减轻足细胞凋亡，同时通过下调 GRP78、ATF6、IRE1α 和 PERK 表达，进而抑制内质网应激和线粒体凋亡介导的足细胞凋亡[61]。AS－Ⅳ能明显改善高糖/PA 引起的足细胞损伤，上调 SERCA2b 亚基表达，恢复细胞钙离子稳态，抑制 ERS 诱导的足细胞凋亡[63－64]。AS－Ⅳ可通过下调 PERK、ATF4、内质网源性转录因子（C/EBP homology protein，CHOP）信号通路，改善 ERS，减轻高糖环境下足细胞凋亡[65]；在体内和体外均能抑制 PERK 磷酸化，显著下调 GRP78 的表达[66]，降低内质网应激。以上研究表明中药可通过多通路抑制内质网应激改善足细胞损伤，然而 ERS 具有双重作用，中药能够通过促进适度 ERS 发挥保护足细胞的作用仍待进一步研究；此外，ERS 与自噬存在相互作用，或是未来的研究方向之一。

2.7 调控足细胞标志蛋白表达

2.7.1 足细胞标志蛋白表达异常与足细胞损伤 根据分布区域不同，足细胞标志蛋白可分为裂孔隔膜（slit diaphragm，SD）区蛋白、与肾小球基底膜（glomerular basement membrane，GBM）相连的基膜区蛋白、顶膜区蛋白、细胞骨架蛋白等。SD 区蛋白以裂孔膜蛋白（nephrin）和裂隙素（podocin）为主要代表，nephrin 表达减少或编码基因突变可导致足细胞结构破坏[67]，podocin 表达减少可引起足突融合[68]；此外，SD 区的参与裂隙膜信号转导的瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6（TRPC6）表达异常也可引起足细胞结构破坏、凋亡增加[69]。基膜区的 α3β1 整合素（α3β1－intergrin）是足细胞与 GBM 的主要黏附分子，其表达异常会导致足细胞从 GBM 上脱落[67]；dystroglycan 蛋白的缺失亦会导致足细胞从 GBM 上脱落。细胞骨架蛋白以肌动蛋白为代表，相关蛋白表达异常均可引起足细胞损伤，包括 α－肌动蛋白（α－actinin，ACTN）、F－肌动蛋白（F－actin）、突触极蛋白（synaptopodin）、骨架蛋白波形蛋白、中间丝蛋白巢蛋白以及 a－平滑肌激动蛋白等；此外，肌间线蛋白（desmin）是足细胞骨架蛋白中的一种中间丝蛋白，仅当足细胞受损时才在肾小球表达，也可以作为足细胞损伤的标志蛋白[70]。

2.7.2 黄芪及其活性成分调控足细胞标志蛋白表达 黄芪的多个活性成分在多种足细胞损伤模型中均可调节足细胞标志蛋白表达，包括上调 nephrin、podocin、synaptopodin、F－actin 等，下调 TRPC6、desmin 等。在多种模型中，黄芪及其活性成分可上调足细胞相关黏附作用相关分子表达，包括上调 α3β1 整合素、dystroglycan 表达，从而改善足细胞黏附功能，减少足细胞脱落。近年来的相关研究见表 1。黄芪及其活性成分调控足细胞标志蛋白的表达是其发挥治疗多种肾脏疾病的作用靶点之一，但确切的机制尚不清楚，未来仍待进一步研究。

3 小结与展望

从中医学理论而言，足细胞损伤病位在肾，为本虚标实之证。而中药黄芪具备“扶正”“祛邪”之功效：“扶正”体现在调控自噬、改善线粒体功能障碍、调控足细胞标志蛋白表达等方面，“祛邪”体现在拮抗氧化应激、抑制炎症反应、抑制上皮间－充质转分化、下调内质网应激等方面，从多途径、多靶点发挥其治疗足细胞损伤的优势，在足细胞损伤的防治中有较好的应用价值和前景。

目前的研究已经取得了一定进展，但仍有一些问题尚待解决：①动物模型、体外足细胞损伤模型研究较多，但临床面向患者的试验研究相对较少，安全有效基础上的循证证据较少；②研究通路和靶点重复性高，今后可利用组学技术等预测足细胞损伤靶点通路，挖掘出更多关键信号通路；③由于中医药具有多途径、多靶点的特点，各个信号通路之间的相互作用也需进一步深入研究；④足细胞损伤的病理机制复杂，研究的信号通路相对单一、未来研究可着眼于足细胞损伤各病理过程之间相互联系、相互影响，如足细胞 ERS 诱导自噬等，以期为黄芪临床防治足细胞损伤提供更多的科学理论依据。

参考文献

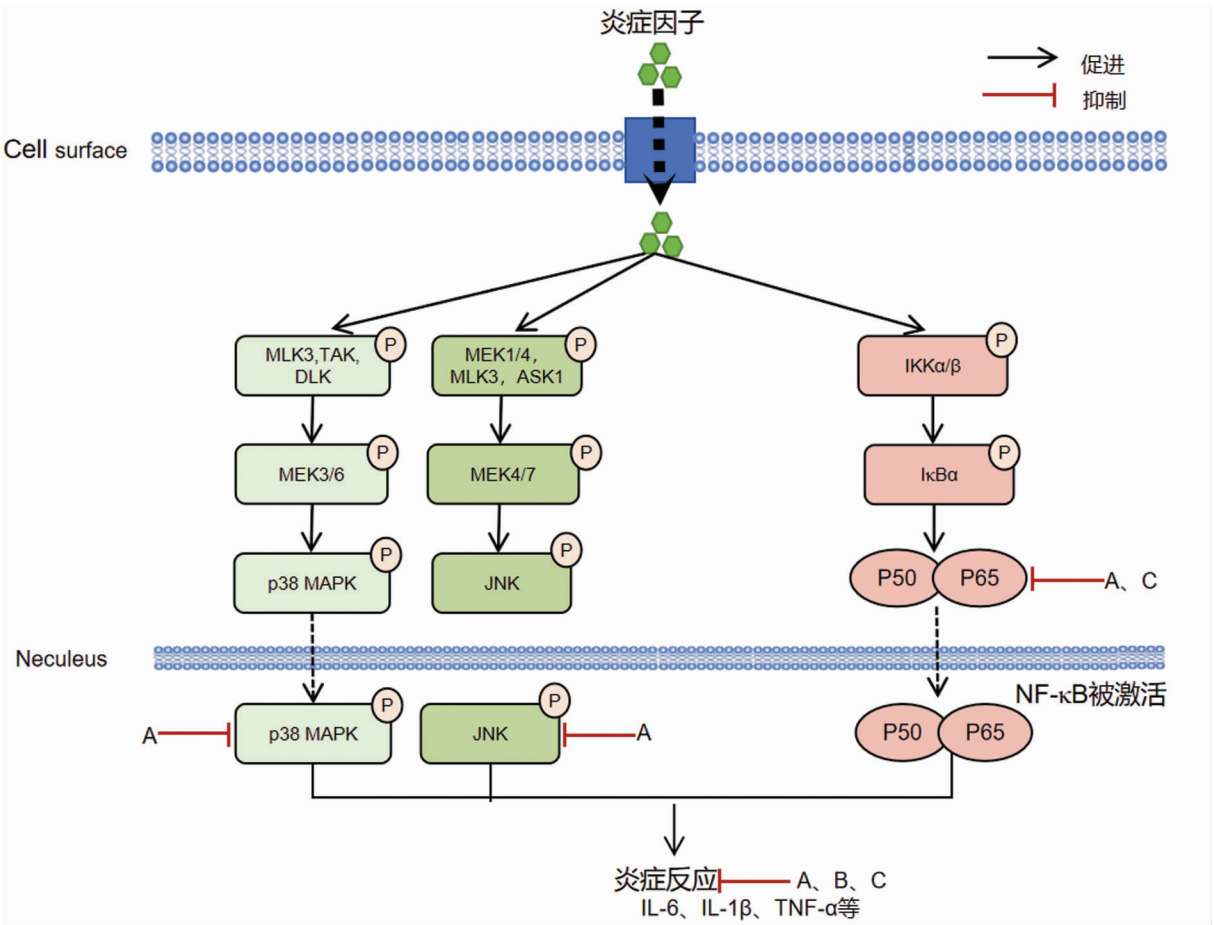
[1] 张璐，梁伟，丁国华. 足细胞病治疗的新靶点[J]. 中华肾脏病杂志，2015，31（8）：636－640.
[2] 陈义珍，李俊杜，黄晓丹，等. 黄春林教授基于微观辨证思想应用黄芪治疗足细胞病的经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2021，22（7）：568－570.
[3] 刘永芳，刘晖扬，陈帮明，等. 基于多项理论认识下的中医药干预 IgA 肾病足细胞损伤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，

30 (4): 198 - 208.
[4] YU W X, YAN W, DAI E L, et al. Role of podocyte injury signaling pathway in steroid - resistant nephrotic syndrome and research progress in traditional Chinese medicine intervention[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2023, 48(12): 3246 - 3254.
[5] 李鑫,雷根平,冯喆,等. 基于足细胞损伤探讨中医药干预膜性肾病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(12):257 - 264.
[6] YUN C C, RUN Z, JIE L Z, et al. Biotransformation and bioaccessibility of active ingredients from Radix Astragali by Poria cocos during solid - state fermentation and in vitro digestion and antioxidant activity evaluation[J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 6888.
[7] 白海英,张凯雪,包芳,等. 黄芪和红芪对比研究进展[J]. 西北药学杂志,2020,35(3):460 - 466.
[8] 牛江涛,曹瑞,司昕蕾,等. 红芪与黄芪免疫调节和抗氧化作用对比研究进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(4):21 - 23.
[9] CHEN Z J, LIU L J, GAO C F, et al. Astragali Radix (Huangqi): A promising edible immunomodulatory herbal medicine. [J]. Journal of ethnopharmacology, 2020, 258: 112895.
[10] 康东坤,高外毛,张红珍,等. 黄芪总皂苷对脂多糖诱导的 BV2 小胶质细胞的抗炎机制[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(2): 276 - 283.
[11] 丁倩倩,陈威,辛佳芸,等. 黄芪抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41 (10): 113 - 118,278.
[12] 徐进,蒋春波. 基于"扶补托毒"理论探讨黄芪甲苷的足细胞保护机制[J]. 中医药学报,2023,51(4):15 - 20.
[13] ZHANG L, SHERGIS J L, YANG L, et al. Astragalus membranaceus (Huang Qi) as adjunctive therapy for diabetic kidney disease: An updated systematic review and meta - analysis. [J]. Journal of ethnopharmacology, 2019, 239: 1 - 13.
[14] 赵安菊,王智黔,黄平. 黄芪注射液干预糖尿病肾病大鼠后肾脏足细胞的变化[J]. 贵州医药,2019,43(11):1693 - 1695.
[15] LI A P, HE S S, ZHANG W N, et al. Exploration the active compounds of Astragali Radix in treatment of adriamycin nephropathy by network pharmacology combined with transcriptomic approach[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 258: 112537.
[16] LI A, CUI W, ZHAO Y, et al. Exploration of the main effective constituent and the mechanism in Astragali Radix in the treatment for doxorubicin - induced nephropathy by integrating metabolomics and molecular docking[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 305: 116074.
[17] DUNI A, LIAKOPOULOS V, ROUMELIOTIS S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: Untangling Ariadne´s thread [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (15): 3711.
[18] 金珍杰,何平. 氧化应激在肾脏疾病发生发展中作用的研究进展[J]. 山东医药,2020,60(14):103 - 105.
[19] 敖立云,谢艳云. 氧化应激介导糖尿病肾病足细胞损伤机制的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版),2021,46(12):1403 - 1408.
[20] LIANG Y, LIU H, FANG Y, et al. Salvianolate ameliorates oxidative stress and podocyte injury through modulation of NOX4 activity in db/db mice[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(2): 1012 - 1023.
[21] SHAO X, ZHANG X, HU J, et al. Dopamine 1 receptor activation protects mouse diabetic podocytes injury via regulating the PKA/NOX - 5/p38 MAPK axis [J]. Exp Cell Res, 2020, 388 (2): 111849.
[22] KRATA N, FORONCEWICZ B, ZAGOŻDŻON R, et al. Peroxiredoxins as markers of oxidative stress in iga nephropathy, membranous nephropathy and lupus nephritis. [J]. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis, 2021, 70(1): 3.
[23] ARANDA - RIVERA A K, CRUZ - GREGORIO A, APARICIO - TREJO O E, et al. Mitochondrial redox signaling and oxidative stress in kidney diseases. [J]. Biomolecules, 2021, 11(8): 1144.
[24] 柏琳,于海涛,张金玲,等. 黄芪多糖抑制 NMDAR/TRPC6 通路保护人足细胞的研究[J]. 中医药学报,2021,49(7):15 - 19.
[25] 肖文珍. 黄芪甲苷的抗氧化应激作用对体外高糖刺激足细胞的保护作用[D]. 苏州:苏州大学,2013.
[26] 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.
[27] 石富兄. 黄芪甲苷对镉致小鼠足细胞(MPC5)损伤的作用及机制研究[D]. 西安:陕西科技大学中药学,2020.
[28] 沈倩. 黄芪皂苷甲通过 Nrf2 - ARE/TFAM 通路调控线粒体功能改善糖尿病肾病足细胞损伤[D]. 上海:上海中医药大学,2020.
[29] 徐国全. 蒙古黄芪多糖的分离纯化、结构鉴定及对糖尿病肾病的改善作用研究[D]. 呼和浩特:内蒙古农业大学,2022.
[30] KLIONSKY D J, ABDEL - AZIZ A K, ABDELFATAH S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)[J]. Autophagy, 2021, 17(1): 1 - 382.
[31] LENOIR O, JASIEK M, HÉNIQUE C, et al. Endothelial cell and podocyte autophagy synergistically protect from diabetes - induced glomerulosclerosis[J]. Autophagy, 2015, 11: 1130 - 1145.
[32] 李慧,张紫媛,刘文媛,等. 益肾胶囊含药血清对高糖条件下足细胞 SIRT6 及自噬相关蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(10):891 - 893,943.
[33] 金江源,郭兆安,周桃桃. 糖尿病肾病足细胞自噬机制及中医药干预研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(10): 932 - 934.
[34] 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.
[35] 刘宇翔,王晓红,王斐斐,等 黄芪提取物(黄芪甲苷)通过调控 SIRT6/HIF - 1α 信号通路改善糖尿病肾病足细胞损伤的机制研究[Z]. 山西省,山西医科大学第一医院,2022 - 06 - 29.
[36] 曾又佳,贺良平,张冰. 黄芪甲苷通过调控肾素原受体 - 自噬途径改善噻呤霉素诱导肾足细胞骨架损伤的作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(10):1479 - 1483.
[37] WADA J, MAKINO H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. [J]. Clinical science (London, England: 1979), 2013, 124(3): 139 - 152.
[38] 张新丽,王彩红,魏晓涛,等. 中药干预膜性肾病相关信号通路研究进展[J]. 中药药理与临床,2024,40(9):63,121 - 128.
[39] KOMATSU W, KISHI H, YAGASAKI K, et al. Urolithin A attenuates pro - inflammatory mediator production by suppressing PI3 - K/Akt/NF - κB and JNK/AP - 1 signaling pathways in lipopolysaccharide - stimulated RAW264 macrophages: Possible involvement of NADPH oxidase - derived reactive oxygen species[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833(1): 411 - 424.
[40] 郭帅. 基于 NF - κB 和 TGF - β1/MAPK 通路探讨化瘀通络中药对糖尿病肾病的作用机制[D]. 石家庄:河北中医学院,2021.
[41] LI R, SHI C, WEI C, et al. Fufang shenhua tablet, astragali radix and its active component astragaloside Ⅳ: Research progress on anti - inflammatory and immunomodulatory mechanisms in the kidney[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1131635.

[42] 徐蕾,任现志. 黄芪甲苷通过抑制 PKC/MAPK 通路修复损伤人足细胞裂孔膜[J]. 南京中医药大学学报,2018,34(3):303 - 306.
[43] GUI D,HUANG J,GUO Y,et al. Astragaloside IV ameliorates renal injury in streptozotocin - induced diabetic rats through inhibiting NF - K B - mediated inflammatory genes expression[J]. Cytokine,2013,61(3): 970 - 977.
[44] HE J,CUI J,SHI Y,et al. Astragaloside IV attenuates high - glucose - induced impairment in diabetic nephropathy by increasing klotho expression via the NF - κB/NLRP3 axis[J]. J Diabetes Res,2023,2023:7423661.
[45] ZHANG Y Y,TAN R Z,ZHANG X Q,et al. Calycosin ameliorates diabetes - induced renal inflammation via the NF - κBpathway in vitro and in vivo[J]. Med Sci Monit,2019(25):1671 - 1678.
[46] PENG L,ZHANG C,XIAO G. Astragalus polysaccharide alleviates angiotensin II - induced glomerular podocyte dysfunction by inhibiting the expression of RARRES1 and LCN2[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2023,50(6):504 - 515.
[47] 郭敏. 黄芪甲苷通过脂质代谢促进巨噬细胞 M2 型极化保护足细胞损伤的分子机制研究[D]. 太原:山西大学中药学,2022.
[48] 应姿,严明. 基于足细胞保护探讨雷公藤治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2023,37(4):295 - 301.
[49] CORTEZ V,NAIR B C,CHAKRAVARTY D,et al. ntegrin - inked kinase1 : role in hormonal cancer progression [i]. Front Biosci (ScholEd),2011 (3) :788 - 796.
[50] 崔方强. 足细胞上皮间质转分化研究[J]. 医学信息,2019,32(22): 21 - 23.
[51] 陈廷芳,肖文珍,桂定坤,等. 足细胞转分化过程中整合素连接激酶的表达及黄芪甲苷的干预效应[J]. 中华肾脏病杂志,2014,30(9):707 - 709.
[52] SAI Y P,SONG Y C,CHEN X X,et al. Protective effect of astragalosides from Radix Astragali on adriamycin - induced podocyte injury[J]. Exp Ther Med,2018,15(5):4485 - 4490.
[53] 缪晓杰,桂定坤,陈玉强,等. 黄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.
[54] WANG X,GAO Y,TIAN N,et al. Astragaloside IV improves renal function and fibrosis via inhibition of miR - 21 - induced podocyte dedifferentiation and mesangial cell activation in diabetic mice[J]. Drug Des Devel Ther,2018,12:2431 - 2442.
[55] 费成璆,常保超,杨丽娟,等. 高糖诱导线粒体损伤对足细胞影响的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2023,24(1):88 - 91.
[56] GONG P,YUE S,SHI F,et al. Protective effect of astragaloside iv against cadmium - induced damage on mouse renal podocytes (MPC5)[J]. Molecules,2023,28(13):1315 - 1319.
[57] 李瑞丰,郭兆安. 足细胞自噬与内质网应激在糖尿病肾脏疾病中的作用[J]. 中华危重病急救医学,2022,34(2):4.
[58] GONÇALVES G L,COSTA - PESSOA J M,THIEME K,et al. Intracellular albumin overload elicits endoplasmic reticulum stress and PKC - delta/p38 MAPK pathway activation to induce podocyte apoptosis[J]. Scientific reports,2018,8(1): 1 - 9.
[59] 王晨曦,王子瑞,俞澜. 糖尿病肾病足细胞损伤病理机制及信号通路的研究进展[J]. 海南医学,2023,34(1):130 - 135.
[60] 马晓鹏,杨红利. 中医药基于内质网应激途径防治糖尿病肾病研究机制进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(6):135 - 140.
[61] GUO H,CAO A,CHU S,et al. Astragaloside IV attenuates podocyte apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress through upregulating sarco/endoplasmic reticulum Ca - ATPase 2 expression in diabetic nephropathy[J]. Frontiers in pharmacology,2016,7(1):500.
[62] ZANG Y,LIU S,CAO A,et al. Astragaloside IV inhibits palmitic acid - induced apoptosis through regulation of calcium homeostasis in mice podocytes[J]. Mol Biol Rep,2021,48(2):1453 - 1464.
[63] 彭文,曹爱丽,王利,等. 基于内质网钙 ATP 酶信号研究黄芪皂苷甲改善糖尿病肾病的机制[Z]. 上海:海市普陀区中心医院,2018 - 12 - 01.
[64] GUO H,WANG Y,ZHANG X,et al. Astragaloside IV protects against podocyte injury via SERCA2 - dependent ER stress reduction and AMPKα - regulated autophagy induction in streptozotocin - induced diabetic nephropathy [J]. Scientific reports, 2017, 7(1):6852.
[65] CHEN Y,GUI D,CHEN J,et al. Down - regulation of PERK - ATF4 - CHOP pathway by Astragaloside IV is associated with the inhibition ofendoplasmic reticulum stress - induced podocyte apoptosis in diabetic rats[J]. Cellular Physiology and Biochemistry,2014,33(6): 1975 - 1987.
[66] WANG Z S,XIONG F,XIE X H,et al. Astragaloside IV attenuates proteinuria in streptozotocin - induced diabetic nephropathy via the inhibition of endoplasmic reticulum stress[J]. BMC Nephrol,2015,16:44.
[67] DLUGOS C P,PICCIOTTO C,LEPA C,et al. Nephrin signaling results in integrin β1 activation[J]. J Am Soc Nephrol,2019,30(6): 1006 - 1019.
[68] JIM B,GHANTA M,QIPO A,et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: a cross sectional study[J]. PLoS One,2012,7(5):e36041.
[69] 李臻. 高糖通过 AngII - NFAT - TRPC6 信号通路诱导足细胞损伤[D]. 青岛:青岛大学,2014.
[70] LIU B H,LU R R,LI H L,et al. Zhen - wu - Tang ameliorates membranous nephropathy rats through inhibiting NF - κB pathway and NLRP3 inflammasome[J]. Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology,2019,59:152913.
[71] 陈廷芳,郭永平,桂定坤,等. 黄芪甲苷干预高糖诱导的足细胞转分化的体外研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2017,18(6):482 - 485.
[72] 罗蕴龄,陈宜方,何东元,等. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠足细胞的影响及其机制研究[J]. 浙江医学,2014(7):545 - 549.
[73] 宋志霞,饶毅峰,刘阳,等. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠足细胞裂孔隔膜的保护作用[J]. 西部中医药,2020,33(1):13 - 18.
[74] 徐蕾. 黄芪有效成分对人肾小球足细胞裂孔膜蛋白 nephrin 和 podocin 影响的机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2018.
[75] ZENG Y,ZHANG B,LIU X,et al. Astragaloside IV alleviates puromycin aminonucleoside - induced podocyte cytoskeleton injury through the Wnt/PCP pathway[J]. Am J Transl Res,2020,12(7): 3512 - 3521.
[76] 王明娟. 黄芪多糖对小鼠肾小球足细胞 Nephrin、Desmin 表达的影响[J]. 中医学报,2019,34(12):2621 - 2625.
[77] 郭敏,崔婷,张立超,等. 基于 LC - MS 细胞代谢组学技术的环黄芪醇对多柔比星诱导足细胞损伤保护作用机制研究[J]. 中国药学杂志,2022,57(11):910 - 917.

黄芪及其活性成分干预足细胞损伤的机制研究进展

（正文见 186－191 页）



注：A. 黄芪甲苷；B. 黄芪多糖；C. 毛蕊异黄酮。

图 1　黄芪及其活性成分抑制炎症反应的作用机制