

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.08.005
文章编号: 1005-8982 (2024) 08-0028-06

实验研究·论著

补肾降浊方在糖尿病肾病中的作用及其机制研究*

李萍, 胡剑卓, 周珂

(湖南中医药大学第二附属医院 肾病内分泌科, 湖南 长沙 410005)

摘要: **目的** 探究补肾降浊方在糖尿病肾病中的作用及其机制研究。**方法** 复制糖尿病肾病大鼠模型, 使用 11.04 g/(kg·d) 补肾降浊方治疗。根据不同方法将大鼠随机分为 Control 组、DN 组、DN + 补肾降浊方组, 每组 6 只。通过生化分析仪测定尿样中的尿蛋白水平、血尿素氮和血肌酐含量, HE 染色检测肾组织病理损伤, Masson 染色检测肾组织纤维化情况, 实时荧光定量聚合酶链反应检测 SIRT1 mRNA, Western blotting 检测 MAPK/NF- κ B 信号通路相关蛋白的表达。**结果** DN 组血尿素氮、血清肌酐、尿蛋白水平较 Control 组升高 ($P < 0.05$), 补肾降浊方组较 DN 组降低 ($P < 0.05$)。DN 组 SIRT1 mRNA 相对表达量较 Control 组降低 ($P < 0.05$), DN + 补肾降浊方组较 DN 组升高 ($P < 0.05$)。Control 组肾小球和肾小管形态完整, 而 DN 组肾小管基底膜增厚, 肾小球肥大, 表明 DN 组大鼠肾功能受到严重损害。与 DN 组比较, DN + 补肾降浊方组大鼠肾小管基底膜增厚和肾小球肥大情况明显减少。与 Control 组比较, DN 组肾小球和肾小管腔中胶原蛋白的沉积量明显增加。与 DN 组比较, DN + 补肾降浊方组大鼠肾小球和肾小管腔中胶原蛋白的沉积量明显减少。DN 组 SIRT1 蛋白较 Control 组降低 ($P < 0.05$), p-p38/p38、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 较 Control 组升高 ($P < 0.05$); DN + 补肾降浊方组 SIRT1 蛋白较 DN 组升高 ($P < 0.05$), p-p38/p38、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 较 DN 组降低 ($P < 0.05$)。**结论** 补肾降浊方促进 SIRT1 的表达, 抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路, 改善糖尿病肾病肾组织损伤。

关键词: 糖尿病肾病; 补肾降浊方; SIRT1; MAPK/NF- κ B 信号通路

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

The role and underlying mechanism of Bushen Jiangzhuo Recipe in diabetic nephropathy*

Li Ping, Hu Jian-zhuo, Zhou Ke

(Department of Nephrology & Endocrinology, Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: Objective To explore the role and underlying mechanism of Bushen Jiangzhuo Recipe in diabetic nephropathy (DN). **Methods** A rat model of DN was established and treated with Bushen Jiangzhuo Recipe at a dose of 11.04 g/(kg·d). Based on different treatment, the rats were randomly divided into the control group, DN group, and DN + Bushen Jiangzhuo Recipe group, with 6 in each group. The levels of urinary albumin, blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) were measured by biochemical analyzer. The pathological damage of renal tissues was detected by H&E staining, and the renal fibrosis was detected by Masson staining. The mRNA expression level of SIRT1 was detected by qRT-PCR, and the expression of proteins associated with the MAPK/NF- κ B signaling pathway was detected by Western blotting. **Results** The levels of BUN, Scr and urinary albumin in the DN group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while those in the DN + Bushen Jiangzhuo Recipe

收稿日期: 2023-12-05

* 基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目 (No: 22C0192), 湖南省自然科学基金 (No: 2022JJ70026)

[通信作者] 周珂, E-mail: doctor168899@163.com; Tel: 0731-84917862

group were lower compared with the DN group ($P < 0.05$). The relative mRNA expression of SIRT1 in the DN group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), whereas that in the DN + Bushen Jiangzhuo Recipe group was higher compared with the DN group ($P < 0.05$). The glomeruli and tubules were morphologically intact in the control group, while thickening of the tubular basement membrane and the glomerular hypertrophy were observed in the DN group, indicating severe damage to the renal function of rats in the DN group. In comparison to the DN group, the thickening of the tubular basement membrane and the glomerular hypertrophy were mitigated in the DN + Bushen Jiangzhuo Recipe group. Compared with the control group, increased collagen deposition in glomerulus and the tubular lumen were observed in the DN group. There was a reduction in the collagen deposition in glomerulus and the tubular lumen in the DN + Bushen Jiangzhuo Recipe group compared with the DN group. The protein expression of SIRT1 in the DN group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), while the levels of p-p38/p38 and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 in the DN group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The protein expression of SIRT1 in the DN + Bushen Jiangzhuo Recipe group was higher than that in the DN group ($P < 0.05$), while the levels of p-p38/p38 and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 in the DN + Bushen Jiangzhuo Recipe group were lower than those in the DN group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bushen Jiangzhuo Recipe ameliorates the renal tissue damage in DN via upregulating the expression of SIRT1 and inhibiting the MAPK/NF- κ B signaling pathway.

Keywords: diabetic nephropathy; Bushen Jiangzhuo Recipe; SIRT1; MAPK/NF- κ B signaling pathway

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见的微血管并发症,也是终末期肾病的主要原因^[1]。糖尿病的典型病理特征是肾小球基底膜增厚、系膜扩张和基质积聚,最终进展为肾小球和肾小管纤维化^[2-3]。其发病机制非常复杂,涉及晚期糖基化终产物、炎症、氧化应激、细胞凋亡、自噬和导致细胞外基质沉积和肾间质纤维化的各种信号传导^[4],最后导致蛋白尿和肾小球滤过率的逐渐降低^[5]。尽管DN研究取得了进展,但在开发可靠的早期诊断标志物或针对这种疾病的有效治疗方法方面尚未取得突破^[6-7]。目前, DN的主要西医治疗方法是通过胰岛素和肾素-血管紧张素系统抑制剂调节血糖和血压^[8]。然而,这些方法只能延缓DN的进展,并不能预防或治愈。最近,中药配方因治疗DN疗效突出、副作用小、经济实惠等特点越来越受到关注^[9]。因此,探寻治疗DN的中药配方,探究其分子机制对于DN的预防和治疗具有重要的意义。

中医典籍记载糖尿病多责之于肾,病机多为消渴日久,肾气虚损,精气不固而泄于下。气虚则帅血无力,阴虚则脉道失于润泽,阳虚则血脉失于温煦^[10]。因此, DN的治疗应以补肾气固肾精为主,佐以活血通络。补肾降浊方具有益气滋阴固肾,活血通络降浊之功效,对DN有很好的疗效。有研究证实补肾降浊方多种主要成分在肾功能损伤中具有保护作用^[11]。既往研究表明,补肾降浊方中的六味地黄丸能够显著改善肾阴亏虚型糖尿病患者肾功能障碍^[12]。临床上使用补肾降浊方治疗DN患者对

改善其肾功能不全具有良好的疗效,并对患者的肾脏、脾胃具有积极的保护作用^[13]。然而,对于补肾降浊方的具体作用机制尚不清晰,需深入探究。

NAD⁺依赖性脱乙酰酶沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, SIRT1)作为Sirtuin家族的成员之一,在多种疾病中都具有保护作用^[14]。在正常肾脏中可检测到SIRT1蛋白表达,但在糖尿病肾脏中其表达水平降低^[15]。研究发现补肾降浊方主要的成分在多种疾病中都可以参与SIRT1的表达调控。熟地黄主要活性物质梓醇可以通过诱导SIRT1表达对阿霉素诱导的肾脏疾病发挥很强的保护作用^[16]。然而,补肾降浊方是否通过调节SIRT1的表达,而改善DN肾组织损伤,尚未见报道。

1 材料与方法

1.1 实验材料

18只SPF级雄性SD大鼠购自北京维通利华有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0006,实验动物使用许可证号:SYXK(京)2022-0052;血尿素氮检测试剂盒(货号:BC1535)、血肌酐检测试剂盒(货号:BC4915)、HE染色试剂盒(货号:G1120)和Masson染色试剂盒(货号:G1340)均购自北京索莱宝科技有限公司,Prime Script™ RT试剂盒(货号:RR047A)和SYBR® Premix Ex Tap™ II试剂盒(货号:DRR820A)均购自日本TaKaRa公司,RIPA裂解液(货号:P0013B)购自上海碧云天生物技术有限公司,SIRT1(货号:#8469)、p-p38(货号:#8690)、

p38(货号:#4511)、p-NF- κ B p65(货号:#3033)和NF- κ B p65(货号:#8242)均购自美国 Cell Signaling Technology 公司,GAPDH(货号:ab181602)、山羊抗兔二抗(货号:ab205718)和 ECL Western Blotting 底物试剂盒(货号:ab65623)均购自英国 Abcam 公司。

1.2 实验仪器

大鼠代谢笼尿液收集冷却装置(DXL-DJMC型,北京德耳斯仪器有限公司),酶标仪(ELx808型,美国 Biotek 公司),高速冷冻型微量台式离心机(D1524R型,北京大龙兴创实验仪器股份公司),紫外分光光度计(NP80型,德国 Implen 公司),ABI7500 实时荧光定量 PCR 仪(4377354型,美国 Thermo Fisher Scientific 公司),蛋白垂直电泳仪(1658033型,美国 Bio-rad 公司),明美生物显微镜(ML31-M型,济南爱来宝仪器设备有限公司)。

1.3 复制模型

大鼠体重(220 ± 10)g,在(23 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 、12 h 光照/黑暗循环中自由饮水和标准食物饲养。1周后,随机选取6只大鼠作为 Control 组,正常喂食。余12只大鼠食用高脂饲料(包括基础饲料71.5%、猪油10%、蛋黄10%、葡萄糖5%、奶粉2.5%、胆固醇1%)4周,参照参考文献[17]并根据实验实际情况调整复制 DN 大鼠模型。大鼠禁食12 h后将新鲜制备的65 mg/kg 链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)加入柠檬酸钠缓冲液(pH 4.5),进行腹腔内一次性注射以诱导 DN 模型。STZ 注射72 h后,连续3 d 血糖水平 >16.7 mmol/L 大鼠被认定患有糖尿病。随后连续饲喂脂肪饮食3周,实验结束前1天用代谢笼收集24 h 尿,大鼠尿白蛋白 ≥ 30 mg/24 h 表明 DN 模型复制成功。随机分为 DN 组、DN + 补肾降浊方组[含生药11.04 g/(kg \cdot d),相当于成人剂量的6.3倍],每组6只。

1.4 补肾降浊方制作

补肾降浊方:熟地黄24 g,黄芪、丹参各30 g,山茱萸、山药各12 g,党参、桑寄生、当归、菟丝子各20 g,茯苓、牡丹皮、泽泻各9 g,芡实、金樱子、淫羊藿、大黄各10 g,生药共255 g。以上药物于湖南中医药大学第二附属医院中药房购买并熬制成煎剂,使用0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制成混悬液,储存于4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中备用。DN + 补肾降浊方组按1 mL/100 g 容积给药,1次/d,共12周。

1.5 血清和尿液生化检测

给药干预12周后,使用代谢笼收集各组大鼠24 h 尿液,记录尿量后留取5 mL 尿液标本,以3 000 r/min 离心20 min,置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻保存,使用生化分析仪测定尿中的尿蛋白水平。而后采用10%水合氯醛0.35 mL/100 g 麻醉处死大鼠,收集大鼠腹主动脉血液后静置1 h,离心取血清并置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻保存。血尿素氮和血肌酐用检测试剂盒进行测定。对处死大鼠迅速摘取右肾,置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻保存备用。

1.6 肾组织的病理分析

将大鼠右肾进行脱水处理,然后放入58 $^{\circ}\text{C}$ 石蜡包浸机中,浸蜡,凝固后制成4 cm \times 2 cm 的石蜡块。将石蜡包埋块置于切片器切片,每个肾标本切3片,厚度3 μm 。对切片进行 HE 染色、Masson 染色。在400倍显微镜下采用盲法观察每个染色切片,评估组织病理学损伤。

1.7 实时荧光定量聚合酶链反应检测 SIRT1 mRNA 表达

使用 TRIzol 试剂从肾组织中提取总 RNA。使用逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA。将浓度和纯度符合要求的 RNA 样品,稀释到合适的浓度,利用 Prime Script[™] RT 试剂盒进行逆转录。采用 ABI7500 实时荧光定量 PCR 仪,使用 SYBR[®] Premix Ex Tap[™] II 试剂盒,运用 Applied Biosystems 7500HT 系统进行 PCR。SIRT1 正向引物:5'-AGTTGATCAAG GTAGTGCTGGTA-3',反向引物:5'-TGCCACCTAGAA CATGGCTC-3',分别为23和20 bp;GAPDH 正向引物:5'-ACCCCTCCTGGGTTTGTAGT-3',反向引物:5'-CATCCAAGCATTCAACCGGC-3',均为20 bp。扩增步骤:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性30 s、1个循环,59 $^{\circ}\text{C}$ 退火20 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸20 s,共45个循环。并通过 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法分析数据,每个样品重复3次,计算均值。

1.8 Western blotting 检测蛋白表达

使用 RIPA 裂解缓冲液在冰上提取蛋白质,使用增强的 BCA 蛋白浓度测定试剂盒来确定每种裂解物中的总蛋白浓度。将等量的蛋白质上样到10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶上,通过电泳分离并转移到 PVDF 膜上。将膜在室温下于5%脱脂牛奶中封闭2 h,并在4 $^{\circ}\text{C}$ 下与一抗 SIRT1(1:1 000)、p-p38(1:1 000)、p38(1:2 000)、p-NF- κ B p65(1:1 000)

和NF- κ B p65 (1:2 000)孵育过夜,以GAPDH (1:10 000)作为对照。随后,将膜用山羊抗兔辣根过氧化物酶偶联的二抗(1:2 000)进行探测。使用ECL Western blotting底物试剂盒检查蛋白条带,显影,分析。

1.9 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用方差分析,进一步两两比较用LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血尿素氮、血肌酐、尿白蛋白水平比较

各组大鼠血尿素氮、血肌酐、尿白蛋白水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),DN组较Control组升高($P < 0.05$),补肾降浊方组较DN组降低($P < 0.05$)。表明补肾降浊方治疗可显著缓解DN大鼠肾功能损伤程度。见表1。

2.2 各组大鼠肾组织SIRT1 mRNA相对表达量比较

Control组、DN组、DN+补肾降浊方组肾组织中SIRT1 mRNA相对表达量分别为(1.00 \pm 0.08)、

表1 各组大鼠血尿素氮、血肌酐、尿白蛋白水平比较

($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	血尿素氮/ (mmol/L)	血肌酐/ (μ mol/L)	尿白蛋白/ (μ g/mL)
Control组	6.18 \pm 0.85	7.25 \pm 0.94	22.36 \pm 2.47
DN组	21.54 \pm 1.98	23.61 \pm 2.45	46.73 \pm 5.31
DN+补肾降浊方组	12.59 \pm 1.52	13.07 \pm 1.43	29.34 \pm 2.72
F值	90.645	7.364	10.816
P值	0.000	0.000	0.000

(0.38 \pm 0.05)、(0.89 \pm 0.07),经方差分析,差异有统计学意义($F=82.255, P=0.000$),DN组较Control组降低($P < 0.05$),DN+补肾降浊方组较DN组升高($P < 0.05$)。说明补肾降浊方可促进DN大鼠肾组织SIRT1的表达。

2.3 补肾降浊方对DN大鼠肾组织病理损伤的影响

Control组肾小球和肾小管形态完整,而DN组肾小管基底膜增厚,肾小球肥大,表明DN组大鼠肾功能受到严重损害。与DN组相比,DN+补肾降浊方组大鼠肾小管基底膜增厚和肾小球肥大情况明显减少。表明经补肾降浊方治疗后,DN大鼠肾组织病理损伤得到明显缓解。见图1。

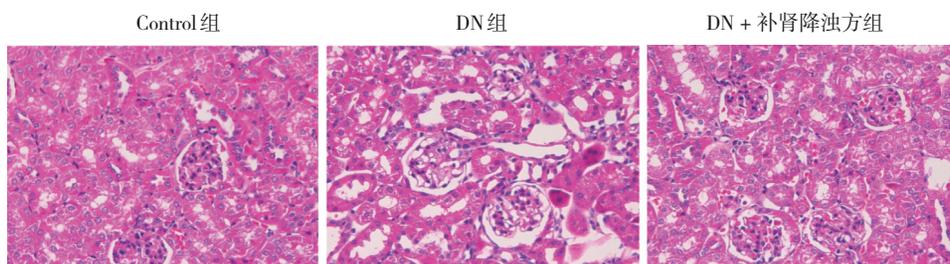


图1 各组大鼠肾组织病理损伤评估 (HE染色 \times 400)

2.4 补肾降浊方对糖尿病大鼠肾组织纤维化的影响

与Control组比较,DN组肾小球和肾小管腔中胶原蛋白的沉积量明显增加。与DN组比较,DN+

补肾降浊方组大鼠肾小球和肾小管腔中胶原蛋白的沉积量明显减少。表明补肾降浊方治疗后,DN大鼠肾组织纤维化得到明显缓解。见图2。

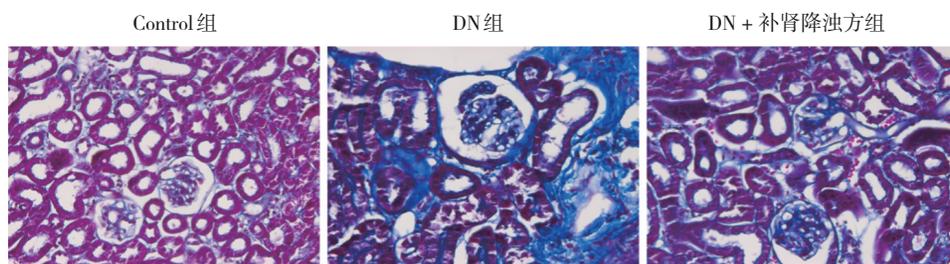


图2 各组大鼠肾组织纤维化情况评估 (Masson染色 \times 400)

2.5 各组大鼠肾组织 SIRT1 蛋白、p-p38/p38 和 p-NF-κB p65/NF-κB p65 比较

各组大鼠肾组织 SIRT1 蛋白、p-p38/p38 和 p-NF-κB p65/NF-κB p65 比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。DN 组 SIRT1 蛋白较 Control 组降低 ($P < 0.05$), p-p38/p38、p-NF-κB p65/NF-κB p65 较 Control 组升高 ($P < 0.05$); DN + 补肾降浊方组 SIRT1 蛋白较 DN 组升高 ($P < 0.05$), p-p38/p38、p-NF-κB p65/NF-κB p65 较 DN 组降低 ($P < 0.05$)。说明补肾降浊方对 DN 大鼠肾组织的保护作用可能与其抑制 MAPK/NF-κB 信号通路有关。见表 2 和图 3。

表 2 各组大鼠肾组织中 SIRT1 蛋白、p-p38/p38 和 p-NF-κB p65/NF-κB p65 比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	SIRT1 蛋白	p-p38/p38	p-NF-κB p65/ NF-κB p65
Control 组	0.42 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.08 ± 0.02
DN 组	0.14 ± 0.04	0.89 ± 0.11	0.33 ± 0.05
DN + 补肾降浊方组	0.19 ± 0.02	0.43 ± 0.06	0.14 ± 0.04
F 值	138.423	166.782	68.130
P 值	0.000	0.000	0.000

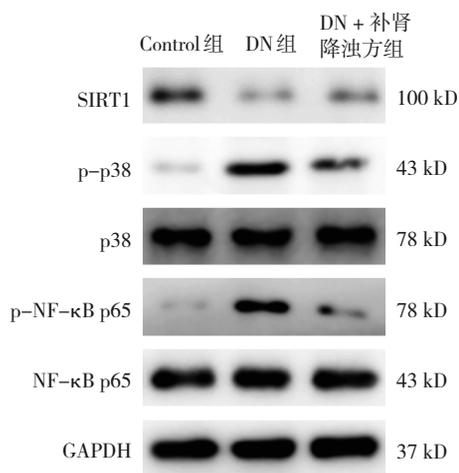


图 3 各组大鼠肾组织 SIRT1 和 MAPK/NF-κB 信号通路相关蛋白条带图

3 讨论

DN 主要由肾脏结构和功能的改变所致^[18]。其中 20% ~ 40% 糖尿病患者会进展为 DN^[19]。随着顽固的病理进展, DN 往往会发展为慢性肾病, 甚至肾衰竭尿毒症, 不仅给患者增加痛苦, 而且也加重公共卫生负担^[20]。本研究结果发现, 在 DN 大鼠模型

中, 肾组织 SIRT1 表达显著降低, 肾小管基底膜增厚, 肾小球肥大, 肾小球和肾小管腔中胶原蛋白的沉积量明显增加。补肾降浊方可促进 SIRT1 表达, 抑制 MAPK/NF-κB 信号通路, 胶原蛋白的沉积量明显减少, 肾组织病理损伤得到明显改善。从机制上讲, 补肾降浊方能促进 SIRT1 的表达, 抑制 MAPK/NF-κB 信号通路, 改善 DN 肾组织损伤。表明补肾降浊方对治疗 DN 具有良好效果。

DN 在中医典籍记载中没有具体的病名, 但从其症状表现来看是继发于中医之消渴病, 同时也属于水肿、关格、肾劳及肾消等范畴^[21]。本院经方补肾降浊方以六味地黄丸为底方加味, 主要由黄芪、山药、党参、熟地黄、当归、茯苓、泽泻、丹参、牡丹皮、大黄、淫羊藿、芡实、金樱子等中药材组成。有报道显示黄芪-当归复合物可显著降低糖尿病大鼠空腹血糖水平, 提高胰岛素水平, 改善肾功能, 降低尿蛋白, 抑制 DN 的进展^[22]。生物信息学分析发现 DN 和丹参具有共同作用靶点, 并且主要涉及晚期糖基化终产物、氧化应激、炎症反应和免疫调节^[23]。赵锦等^[24]证实淫羊藿苷可减少细胞外基质的增生并抑制肾组织细胞凋亡, 减轻 DN 大鼠肾组织损伤。本研究结果表明, 补肾降浊方可以抑制肾小管基底膜增厚和肾小球肥大, 减少肾小球和肾小管腔中胶原蛋白的沉积, 明显改善肾组织病理损伤。

越来越多的研究表明, SIRT1 在 DN 中发挥重要作用。HONG 等^[25]研究发现在人类糖尿病肾脏的足细胞和肾小球细胞中 SIRT1 蛋白表达降低, 并且使用 EX527 (SIRT1 抑制剂) 诱导了 SIRT1 的整体降低, 加速了链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠肾病的进展。研究发现补肾降浊方中的主要成分可以调控 SIRT1 的表达。在缺血性脑损伤中, 黄芪可以通过上调 SIRT1 的表达抑制促炎细胞因子的水平^[26]。然而, SIRT1 治疗 DN 的下游调控通路未知。有文献报道, SIRT1 表达能够抑制 p65 NF-κB 的磷酸化来预防 DN^[27]。并且通过下调 p38 MAPK 和 NF-κB p65 的表达能够抑制炎症反应, 延缓肾损伤, 保护糖尿病大鼠的肾脏^[28]。本研究结果证实, 补肾降浊方可以促进 SIRT1 的表达, 抑制 MAPK/NF-κB 信号通路的激活。

综上所述, 本研究结果表明补肾降浊方促进 SIRT1 的表达, 抑制 MAPK/NF-κB 信号通路, 改善

DN 肾组织损伤。提示补肾降浊方对治疗 DN 具有良好效果。并为治疗 DN 提供新的研究思路。

参 考 文 献 :

- [1] YANG J, LIU Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 816400.
- [2] LI X, LU L, HOU W, et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(2): 163-172.
- [3] TAN S M, SNELSON M, ØSTERGAARD J A, et al. The complement pathway: new insights into immunometabolic signaling in diabetic kidney disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(10-12): 781-801.
- [4] LI A M, YI B, HAN H L, et al. Vitamin D-VDR (vitamin D receptor) regulates defective autophagy in renal tubular epithelial cell in streptozotocin-induced diabetic mice via the AMPK pathway[J]. *Autophagy*, 2022, 18(4): 877-890.
- [5] LAY A C, BARRINGTON A F, HURCOMBE J A, et al. A role for NPY-NPY2R signaling in albuminuric kidney disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(27): 15862-15873.
- [6] FU H Y, LIU S, BASTACKY S I, et al. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era[J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 250-263.
- [7] LAURA P L, MAURO B, CARLOS M, et al. Animal models and renal biomarkers of diabetic nephropathy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1307: 521-551.
- [8] MORATAL C, LAURAIN A, MOURAD N, et al. Regulation of monocytes/macrophages by the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: state of the art and results of a pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6009.
- [9] SUN G D, LI C Y, CUI W P, et al. Review of herbal traditional Chinese medicine for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 5749857.
- [10] 李春英. 补肾降浊汤治疗 2 型糖尿病肾病 96 例[J]. *光明中医*, 2008, 7(9): 1312-1313.
- [11] 王俊安. 补肾降浊汤治疗脾肾阳虚型慢性肾衰竭的临床效果探讨[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(11): 134-136.
- [12] 王华玉. 六味地黄丸治疗肾阴亏虚型糖尿病肾病的效果研究[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(19): 3543.
- [13] 顾云. 补肾降浊汤对早中期糖尿病肾病的临床效果研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(09): 19.
- [14] YASUDA I, HASEGAWA K, SAKAMAKI Y, et al. Pre-emptive short-term nicotinamide mononucleotide treatment in a mouse model of diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(6): 1355-1370.
- [15] GUO J, ZHENG H J, ZHANG W T, et al. Accelerated kidney aging in diabetes mellitus[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1234059.
- [16] ZHANG J N, BI R, MENG Q, et al. Catalpol alleviates adriamycin-induced nephropathy by activating the SIRT1 signalling pathway in vivo and in vitro[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(23): 4558-4573.
- [17] ZHANG Y, LE X, ZHENG S, et al. MicroRNA-146a-5p-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance protection against diabetic nephropathy in rats through facilitating M2 macrophage polarization[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 171.
- [18] KHAN N U, LIN J, LIU X K, et al. Insights into predicting diabetic nephropathy using urinary biomarkers[J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2020, 1868(10): 140475.
- [19] LI Y, HOU J G, LIU Z, et al. Alleviative effects of 20(R)-Rg3 on HFD/STZ-induced diabetic nephropathy via MAPK/NF- κ B signaling pathways in C57BL/6 mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113500.
- [20] WANG Y, SHAN S K, GUO B, et al. The multi-therapeutic role of mscs in diabetic nephropathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 671566.
- [21] 李萍, 周珂. 补肾降浊汤治疗早中期糖尿病肾病的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(32): 123-124.
- [22] DONG Y Z, ZHAO Q L, WANG Y G, et al. Network pharmacology-based investigation of potential targets of astragalus membranaceous-angelica sinensis compound acting on diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19496.
- [23] ZHANG L L, HAN L, WANG X M, et al. Exploring the mechanisms underlying the therapeutic effect of *Salvia miltiorrhiza* in diabetic nephropathy using network pharmacology and molecular docking[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(6): BSR20203520.
- [24] 赵锦, 陈玮, 魏杰, 等. 淫羊藿苷对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用及相关机制[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(1): 74-79.
- [25] HONG Q, ZHANG L, DAS B, et al. Increased podocyte Sirtuin-1 function attenuates diabetic kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6): 1330-1343.
- [26] LI M, LI S C, DOU B K, et al. Cycloastragenol upregulates SIRT1 expression, attenuates apoptosis and suppresses neuroinflammation after brain ischemia[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(8): 1025-1032.
- [27] SUN H J, XIONG S P, CAO X, et al. Polysulfide-mediated sulfhydration of SIRT1 prevents diabetic nephropathy by suppressing phosphorylation and acetylation of p65 NF- κ B and STAT3[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101813.
- [28] ZHANG M, CHEN Y, YANG M J, et al. Celastrol attenuates renal injury in diabetic rats via MAPK/NF- κ B pathway[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(4): 1191-1198.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 李萍, 胡剑卓, 周珂. 补肾降浊方在糖尿病肾病中的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(8): 28-33.

Cite this article as: LI P, HU J Z, ZHOU K. The role and underlying mechanism of Bushen Jiangzhuo Recipe in diabetic nephropathy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(8): 28-33.