

基于足细胞损伤探讨黄芪治疗糖尿病肾病的作用机制

邢影¹, 陈彤^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院肾病二科, 四川 成都

收稿日期: 2024年5月21日; 录用日期: 2024年7月3日; 发布日期: 2024年7月15日

摘要

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是由糖尿病所引起的微血管并发症之一, 其临床表现主要为蛋白尿及进行性肾功能下降。足细胞是构成肾小球滤过屏障的关键部分, 其形态或功能的变化在蛋白尿的形成和进展中扮演着至关重要的角色。近年来, 研究发现黄芪可通过多种途径对肾脏发挥保护作用。本文将从改善糖脂代谢及胰岛素抵抗、减轻氧化应激反应、减轻炎症反应、抑制足细胞上皮间充质转化、抑制内质网应激、干预自噬、改善足细胞黏附功能障碍等方面探讨黄芪修复足细胞损伤、延缓糖尿病肾病的主要机制。

关键词

糖尿病肾病, 足细胞, 黄芪甲苷, 黄芪多糖

Study on the Mechanism of Radix Astragali in the Treatment of Diabetic Nephropathy Based on Podocyte Injury

Ying Xing¹, Tong Chen^{2*}

¹Clinical Medical College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²The Second Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: May 21st, 2024; accepted: Jul. 3rd, 2024; published: Jul. 15th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Diabetic Nephropathy (DN) is one of the microvascular complications caused by diabetes. Its clinical manifestations are mainly albuminuria and progressive renal function decline. Podocytes are the key parts of glomerular filtration barrier, and their morphological or functional changes play an important role in the formation and progression of proteinuria. In recent years, studies have found that Radix Astragali can protect the kidney in a variety of ways. This article will explore the main mechanism of repairing podocyte injury and delaying diabetic nephropathy by *Astragalus membranaceus* from the aspects of improving glucose and lipid metabolism and insulin resistance, reducing oxidative stress, reducing inflammation, inhibiting podocyte epithelial-mesenchymal transformation, inhibiting endoplasmic reticulum stress, interfering with autophagy and improving podocyte adhesion dysfunction.

Keywords

Diabetic Nephropathy, Podocyte, Astragaloside IV, Astragalus Polysaccharide

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是由糖尿病所引起的一种以持续性蛋白尿、进行性血压升高、肾小球硬化、肾小球滤过率下降等为特征的慢性肾脏疾病,也是糖尿病主要的微血管并发症之一,现已成为我国慢性肾脏疾病和终末期肾病的主要原因[1] [2]。足细胞即肾小球脏层上皮细胞,是维持肾小球滤过屏障正常结构和功能的关键细胞之一。DN时,由于足细胞损伤机制及相关蛋白表达的改变,导致肾小球滤过屏障结构和功能出现异常,从而导致蛋白尿持续存在[3]。足细胞损伤作为糖尿病肾病早期的关键环节,其损伤程度直接影响着DN的进程,因此保护足细胞对减少蛋白尿、延缓肾脏损害具有重要的意义。

中药黄芪,其味甘、微温,归脾、肺经,有补气升阳、益卫固表、利水消肿、生津养血、行滞通痹、拖毒排脓、敛疮生肌的功效[4],是补气健脾之要药,李时珍在《本草纲目》中称其为“补药之长”。现代药理学表明黄芪具有抗肿瘤、保护心脑血管、提高免疫功能、保护内脏、调节血压、抗氧化应激保护、胰岛素增敏及防治糖尿病血管并发症等作用,其中黄芪甲苷(Astragaloside IV, AS-IV)及黄芪多糖(Astragalus Polysaccharide, APS)是其主要活性成分[5]。本文将基于足细胞损伤对黄芪主要成分治疗DN的机制进行综述,为进一步的临床应用提供理论依据。

2. 足细胞的结构与功能

肾小球滤过膜是由多孔内皮细胞、肾小球基底膜(Glomerular Basement Membrane, GBM)和足细胞三部分构成。足细胞是高度特化的肾小球上皮细胞,由胞体、初级足突及次级足突三部分组成,相邻足细胞的足突相互交叉镶嵌,通过黏附分子和蛋白多糖分子形成足细胞裂孔隔膜,并通过基底膜区相关蛋白黏附于GBM外侧,这样的特殊结构使它具有了良好的选择性滤过功能,是防止蛋白质进入原尿的最后屏障[6] [7]。足细胞的生理功能主要有对大分子物质的屏障作用、电荷屏障作用、维持毛细血管结构稳定、

调节肾小球的滤过功能、胞吞、调控 GBM 的代谢以及维持肾小球内皮细胞的结构和功能等[8]。

3. 足细胞损伤与 DN 的关系

足细胞形态和(或)功能的改变与 DN 的发生密切相关。糖尿病时, 代谢紊乱、血流动力学异常、炎症反应和氧化应激等因素都可能引起足细胞肥大、足细胞损伤、上皮间充质转化(Epithelial-Mesenchymal transition, EMT)、足细胞脱落或凋亡等一系列足细胞结构的改变, 使肾小球滤过膜的稳态受到破坏, 导致蛋白尿的发生, 诱发 DN [9], 加快肾小球的硬化和终末肾衰竭的发生。

足细胞肥大是早期 DN 中足细胞损伤的初始阶段。高糖状态下, 肾小球内高压、高灌注、高滤过, 致使肾小球普遍肥大, 足细胞也会出现代偿性肥大, 同时伴随着形态和蛋白质表达的改变, 以维持肾小球基本功能的正常, 这一系列导致足细胞功能受损甚至从 GBM 脱落, 从而使足细胞数目进一步减少[10]。足细胞 EMT 通过诱导足细胞脱离或足细胞凋亡同样参与了 DN 足细胞缺失的早期阶段。在这一过程中, 成熟足细胞的上皮细胞样表型标志蛋白表达下降或消失, 导致足突融合或消失、裂孔隔膜受损, 导致蛋白尿, DN 随即发生[11]。正常情况下, 引起足细胞促凋亡基因是与抗凋亡基因信号通路是共存的, 两者之间保持着动态平衡, 使得足细胞处于相对稳定的状态。然而, 当肾小球密度和数量减少时, 其稳定状态被打破, 此时足细胞促凋亡基因占主导优势, 足细胞发生凋亡, 甚至从组织中剥脱[12]。足细胞从 GBM 上剥离后, 肾小球呈高滤过状态, 肾小球毛细血管出现塌陷, GBM 和壁层上皮细胞发生黏连, 玻璃样变[13]。同时, 足细胞是高度特化及终末分化的上皮细胞, 其受损后不能再生, 无法轻易增殖并替换因细胞凋亡或脱离而丢失的细胞, 导致基底膜“裸露”, 最终形成肾小球硬化, 加重肾损害。

4. 黄芪对 DN 足细胞保护机制的研究

4.1. 改善糖脂代谢及胰岛素抵抗

糖尿病常伴有糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗的发生, 共同作用损伤足细胞[14]。一方面, 高糖环境可引起肾小球高压、高滤过状态, 可直接损伤足细胞。同时, 高脂可导致细胞结构及功能的损伤, 诱导足细胞凋亡; 另一方面, 足细胞为胰岛素敏感细胞, 足细胞上正常的胰岛素信号传导被破坏是 DN 发生发展的病理分子机制之一[3] [15]。有研究表明, DN 患者的糖脂代谢异常程度与患者肾功能损伤程度一致[16], 因此改善糖脂代谢及胰岛素抵抗, 保护足细胞, 对延缓 DN 进程具有重要意义。研究发现, AS-IV 能够抑制肝脏的糖原磷酸化酶和肝葡萄糖-6-磷酸酶的活性, 抑制肝糖原的分解和葡萄糖的氧化, 从而降低糖尿病小鼠的血糖、甘油三酯和胰岛素水平[17]。范愈燕及其团队同样发现 AS-IV 改善了糖尿病大鼠的糖耐量异常, 并对其肾内皮质的氧化因子变化也有所改善, 说明 AS-IV 的肾脏保护机制可能与降糖和抗氧化作用有关[18]。胡彩虹等的研究显示, APS 可以促进细胞分化、启动脂联素的分泌, 并且能够使二脂酰甘油 - 蛋白激酶 C 活性下降, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}^+$ 酶活性增加, 从而改善老年糖尿病大鼠存在血糖血脂代谢异常[19]。

4.2. 减轻氧化应激反应

足细胞损伤是 DN 进展的关键环节, 而氧化应激是介导 DN 足细胞损伤的重要机制。高糖环境、人体内氧化作用过强或抗氧化作用低下, 会造成体内活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)产生过多, 大量氧化中间产物产生, 然后通过一系列的信号转导途径, 导致肾足细胞损伤, 诱导肾结构和功能的紊乱, 导致 DN 的发生[20]。实验显示, AS-IV 对高糖诱导的足细胞损伤具有一定保护作用, 可以使足细胞内丙二醛(Malondialdehyde, MDA)含量下降, 超氧化物歧化酶(Super Oxide Dismutase, SOD)活性升高, 其机制可能与 AS-IV 下调由氧化应激引起的足细胞整合素连接激酶(Integrin-Linked Kinase, ILK)系统的表达有关

[21]。Gui 等通过实验同样证实通过下调 Bax (促凋亡)蛋白和增加 Bcl-2 (抗凋亡)蛋白的表达以及抑制 caspase-3 活化, AS-IV 能显著减少 HG 诱导的足细胞凋亡和 ROS 产生[22]。此外, Xing 及其团队的研究显示, AS-IV 还可能通过激活 PPAR γ -Klotho-FoxO1 信号通路抑制氧化应激, 从而减弱足细胞凋亡[23]。另外, 实验显示, APS 能明显抑制 DM 大鼠的氧化应激, 降低肝组织中的脂质沉积, 从而控制动物的血糖, 这可能与抑制 Wnt1 信号的传导有关[24]。综上, 黄芪的主要活性成分可通过激活 PPAR γ -Klotho-FoxO1 信号通路、抑制 Wnt1 信号的传导、下调足细胞 ILK 蛋白的表达、平衡 Bax 蛋白与 Bcl-2 蛋白和抑制 caspase-3 活化等途径抑制氧化应激, 阻止足细胞凋亡。

4.3. 减轻炎症反应

在 DN 的形成和发展过程中, 肾脏炎症起到了至关重要的作用。DN 患者中炎症因子水平显著升高, 并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症因子, 导致足细胞炎性损伤[25]。实验发现, AS-IV 能够显著降低大鼠肾脏中 AGEs、IL-1 β 、IL-18 表达和纤维化指标水平, 证明 AS-IV 可能通过抑制大鼠肾脏中炎症相关基因的表达来改善 DN 的严重程度[26]。Feng 等从实验中获得的数据表明, AS-IV 通过抗 NLRP3 炎症小体介导的炎症改善了 DN 小鼠的肾功能和足细胞损伤[27]。APS 则能够下调炎症反应因子 IL1 β 和 IL18 表达, 抑制 DN 大鼠的 TLR4/NF- κ B 信号通路活性, 改善 DN 肾组织损伤[28] [29]。

4.4. 抑制足细胞 EMT

EMT 是上皮细胞向间充质细胞转分化, 使其失去标志性上皮特征的过程[30]。研究表明, 在高糖诱导的 DN 动物模型和细胞模型中, 足细胞上皮细胞标志物 Nephlin 特异地表达于足细胞, 而间充质细胞标志物 Desmin 异常高表达是 EMT 的标志之一。当其表型发生改变后, 可直接或间接造成肾小球滤过屏障受损及肾脏纤维化[31]-[33]。研究发现, AS-IV 可抑制高糖诱导的 Desmin 表达增加, 上调足细胞 Nephlin 表达, 提示 AS-IV 可抑制高糖诱导的 EMT, 维持足细胞形态, 保护肾小球滤过屏障[34] [35]。多项研究也表明, APS 的肾脏保护作用与刺激肾小球足细胞 Nephlin 表达、降低 Desmin 表达有关[36] [37]。

4.5. 抑制内质网应激

内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)是在多种病理条件导致 ER 的内稳态失衡, 激活未折叠蛋白反应(UPR)介导的 3 条 IRE1、PERK 和 ATF6 信号通路[38]。足细胞中内质网容量大, 合成代谢或分解代谢活性水平高, 易受内质网应激的影响, 从而导致肾足细胞损伤[39]。王蕊花等通过体外实验发现, AS-IV 可通过调控 IRE-1 α 信号通路, 减轻内质网应激程度, 进一步抑制炎症反应, 发挥足细胞保护作用[40]。Chen 等的研究也发现, AS-IV 对内质网应激诱导的糖尿病小鼠足细胞凋亡的保护作用与抑制 PERK-ATF4-CHOP 通路有关[41]。体内 Ca²⁺平衡失调亦可引发 ERS 和 UPR 的激活, Guo 等发现 AS-IV 抑制了 DN 小鼠肾脏肌质网钙离子 ATP 酶表达, 调节细胞内 Ca²⁺稳态, 抑制 UPR 和 ER 应激介导的凋亡途径的激活, 同时在体内和体外显著减少足细胞凋亡[42]。以上表明黄芪的主要化学成分 AS-IV 能够通过调控 IRE-1 α 、PERK-ATF4-CHOP 信号通路及调节细胞内 Ca²⁺稳态减轻内质网应激程度, 从而发挥足细胞保护作用。

4.6. 干预自噬

自噬是真核生物中一种进化上高度保守的、用于降解和回收利用细胞内生物大分子和受损细胞器的过程[43]。肾脏足细胞具有较高的自噬基础水平, 糖尿病状态下足细胞的自噬受到抑制, 促进了足细胞损伤[44]。这表明基础自噬在维持足细胞稳态方面起着至关重要的作用。Wang 及其团队观察到 AS-IV 可能通过调节 SIRT1-NF- κ B 通路和自噬激活来抑制葡萄糖诱导的小鼠足细胞损伤[45]。Guo 等证明 AS-IV 在

DN 发展中表现出显著的肾保护作用, 其保护作用与通过 AMPK α 激活增强自噬有关[46]。APS 则可通过激活 Sirt1/FoxO1 通路恢复 HG 介导的足细胞自噬抑制[47]。由此可见, 黄芪活性成分可通过调节 SIRT1-NF- κ B、AMPK α 及 Sirt1/FoxO1 通路来激活自噬, 保护足细胞。

4.7. 改善足细胞黏附功能障碍

足细胞与 GBM 的黏附受损可能导致足细胞从 GBM 脱离, 这是导致 DN 的一种早期机制[11]。高糖培养的足细胞, 其 α 3、 β 1 整合素表达水平明显降低, 提示这可能是导致足细胞黏附能力下降的主要机制[48]。实验发现, AS-IV 干预后可以增强足细胞与 GBM 黏附的能力, 改善足细胞足突融合及蛋白尿, 其机制可能与上调 α 3、 β 1 整合素表达水平、降低 α -actinin-4 表达水平和 ILK 抑制有关[48] [49]。李佑生及其团队的实验也表明, 黄芪多糖可通过提高 α 3、 β 1 整合素表达水平, 改善高糖损伤足细胞的黏附能力, 从而达到防治糖尿病肾病蛋白尿的作用[50]。另一方面, AS-IV 还可能通过抑制 FAK 磷酸化过程改善高糖环境下足细胞的黏附能力[51]。

5. 小结

综上所述, 黄芪主要活性成分 AS-IV 及 APS 在治疗 DN 方面具有十分积极的作用。可以通过改善糖脂代谢及胰岛素抵抗、减轻氧化应激反应、减轻炎症反应、抑制足细胞 EMT、抑制内质网应激、干预自噬、改善足细胞黏附功能障碍等多重机制参与 DN 足细胞的保护, 减轻 DN 患者尿蛋白和肾脏损伤。黄芪有效成分治疗 DN 的疗效已在多个动物实验中被证实, 但临床研究仍不够深入, 未来还须更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] Umanath, K. and Lewis, J.B. (2018) Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, **71**, 884-895. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] 张馨元, 米焱, 王彩丽. 足细胞损伤与糖尿病肾病[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(2): 161-165.
- [4] 钟赣生. 中药学新世纪[M]. 第 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [5] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(1): 76-82.
- [6] Greka, A. and Mundel, P. (2012) Cell Biology and Pathology of Podocytes. *Annual Review of Physiology*, **74**, 299-323. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020911-153238>
- [7] Haraldsson, B., Nyström, J. and Deen, W.M. (2008) Properties of the Glomerular Barrier and Mechanisms of Proteinuria. *Physiological Reviews*, **88**, 451-487. <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2006>
- [8] 宋少娜, 张碧丽. 足细胞损伤与肾脏疾病的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2008, 35(2): 149-151.
- [9] Thomas, M.C., Brownlee, M., Susztak, K., Sharma, K., Jandeleit-Dahm, K.A.M., Zoungas, S., et al. (2015) Diabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article No. 15018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>
- [10] 戴厚永, 范亚平. 足细胞损伤与糖尿病肾病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(17): 3173-3175.
- [11] 杨倩, 梁伟, 丁国华. 足细胞损伤与糖尿病肾病[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(9): 10-14.
- [12] 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.
- [13] 王万兴, 王丽晔, 郭思媛, 等. 糖尿病肾病致足细胞损伤特点的研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(19): 3774-3777.
- [14] 陶瑜, 李建婷, 胡晓琳, 郑晓岩, 徐业秋, 逢曙光. 脂代谢与 2 型糖尿病肾病蛋白尿的相关性[J]. 潍坊医学院学报, 2019, 41(2): 151-154.
- [15] 潘柳叶, 杨发奋, 庞君, 等. 糖尿病肾病足细胞损伤机制及中药对其保护作用的研究进展[J]. 右江医学, 2019, 47(11): 871-875.

- [16] 李兰, 李建薇. 糖尿病肾病患者糖脂代谢状况与肾功能、炎症反应的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(10): 1341-1343+1347.
- [17] 吕琳. 黄芪甲苷对高脂加链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的降血糖作用及其作用机制[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [18] 范愈燕, 吕翠岩, 朱斌, 等. 黄芪甲苷对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠肾脏保护机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 294-298.
- [19] 胡彩虹, 徐坤, 孙静, 等. 黄芪多糖对老年糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1453-1455.
- [20] 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.
- [21] 肖文珍, 桂定坤, 陈廷芳, 等. 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[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(5): 384-387.
- [22] Gui, D., Guo, Y., Wang, F., Liu, W., Chen, J., Chen, Y., *et al.* (2012) Astragaloside IV, a Novel Antioxidant, Prevents Glucose-Induced Podocyte Apoptosis *in Vitro* and *in Vivo*. *PLOS ONE*, **7**, e39824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039824>
- [23] Xing, L., Fang, J., Zhu, B., Wang, L., Chen, J., Wang, Y., *et al.* (2021) Astragaloside IV Protects against Podocyte Apoptosis by Inhibiting Oxidative Stress via Activating PPAR γ -Klotho-FoxO1 Axis in Diabetic Nephropathy. *Life Sciences*, **269**, Article ID: 119068. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119068>
- [24] 武洁, 刘旭光, 冯晓辞, 等. 黄芪多糖调控 Wnt1 信号对糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的影响机制研究[J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2024: 1-13. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20240423.1746.019.html>, 2024-05-19.
- [25] 赵亚菲, 金艳, 刘丹丹, 王祥生. 基于足细胞损伤探讨中医药干预糖尿病肾脏疾病研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(9): 1838-1841.
- [26] Zhang, Y., Tao, C., Xuan, C., Jiang, J. and Cao, W. (2020) Transcriptomic Analysis Reveals the Protection of Astragaloside IV against Diabetic Nephropathy by Modulating Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 9542165. <https://doi.org/10.1155/2020/9542165>
- [27] Feng, H., Zhu, X., Tang, Y., Fu, S., Kong, B. and Liu, X. (2021) Astragaloside IV Ameliorates Diabetic Nephropathy in *db/db* Mice by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammation. *International Journal of Molecular Medicine*, **48**, Article No. 164. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4996>
- [28] 张熙, 郑俊威, 潘雪莲, 等. 黄芪多糖通过抑制炎症因子改善糖尿病大鼠肾损伤[J]. 湖北医药学院报, 2020, 39(5): 438-442+533.
- [29] Guo, M., Gao, J., Jiang, L. and Dai, Y. (2023) Astragalus Polysaccharide Ameliorates Renal Inflammatory Responses in a Diabetic Nephropathy by Suppressing the TLR4/NF- κ B Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 2107-2118. <https://doi.org/10.2147/dddt.s411211>
- [30] 赵敬, 赵宗江. 足细胞上皮-间充质转分化的分子机制及中药干预的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(12): 1119-1122.
- [31] 吴昊, 杨琳, 唐丽琴, 等. 小檗碱抑制 JAK2/STAT3 信号通路缓解高糖诱导的足细胞 EMT 和凋亡[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(8): 1189-1194.
- [32] 刘丹宁, 黄国东, 杨鑫勇, 等. 基于 IRS2/PI3K/FOXO4 信号通路研究复方仙草颗粒抑制糖尿病肾病足细胞上皮-间充质转化的作用机制[J]. 中草药, 2022, 53(21): 6795-6804.
- [33] 古丽孜拉·迪力木拉提, 玉山江·艾克木. 西红康通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控糖尿病肾病足细胞自噬和上皮-间充质转化的机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5243-5248.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 王明娟. 黄芪多糖对小鼠肾小球足细胞 Nephron、Desmin 表达的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(12): 2621-2625.
- [37] 黄洁, 樊文星, 彭清艳, 等. 黄芪多糖对高糖刺激小鼠肾小球足细胞 Nephron 和 Desmin 表达的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(6): 26-30.
- [38] Ni, L., Yuan, C. and Wu, X. (2021) Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetic Nephropathy: Regulation, Pathological Role, and Therapeutic Potential. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 7277966.

- <https://doi.org/10.1155/2021/7277966>
- [39] 陈正涛, 梁清芝, 张愿, 等. 中医药调控内质网应激防治糖尿病肾病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 227-239.
- [40] 王蕊花, 孙大林, 王金晶, 等. 黄芪甲苷调控 IRE-1 α 信号通路改善糖尿病肾病足细胞内质网应激[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(11): 957-960+1035.
- [41] Chen, Y., Gui, D., Chen, J., He, D., Luo, Y. and Wang, N. (2014) Down-Regulation of PERK-ATF4-CHOP Pathway by Astragaloside IV Is Associated with the Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Podocyte Apoptosis in Diabetic Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **33**, 1975-1987. <https://doi.org/10.1159/000362974>
- [42] Guo, H., Cao, A., Chu, S., Wang, Y., Zang, Y., Mao, X., *et al.* (2016) Astragaloside IV Attenuates Podocyte Apoptosis Mediated by Endoplasmic Reticulum Stress through Upregulating Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase 2 Expression in Diabetic Nephropathy. *Frontiers in Pharmacology*, **7**, Article 500. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00500>
- [43] 方梦蝶, 刘波, 刘伟. 自噬的分子细胞机制研究进展[J]. 中国细胞生物学报, 2012, 34(4): 382-390.
- [44] Fang, L., Zhou, Y., Cao, H., Wen, P., Jiang, L., He, W., *et al.* (2013) Autophagy Attenuates Diabetic Glomerular Damage through Protection of Hyperglycemia-Induced Podocyte Injury. *PLOS ONE*, **8**, e60546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060546>
- [45] Wang, X., Gao, Y., Tian, N., Wang, T., Shi, Y., Xu, J., *et al.* (2019) Astragaloside IV Inhibits Glucose-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Podocytes through Autophagy Enhancement via the SIRT-NF- κ B p65 Axis. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36911-1>
- [46] Guo, H., Wang, Y., Zhang, X., Zang, Y., Zhang, Y., Wang, L., *et al.* (2017) Astragaloside IV Protects against Podocyte Injury via SERCA2-Dependent ER Stress Reduction and AMPK α -Regulated Autophagy Induction in Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 6852. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07061-7>
- [47] Xu, Y., Xu, C., Huang, J., Xu, C. and Xiong, Y. (2024) Astragalus Polysaccharide Attenuates Diabetic Nephropathy by Reducing Apoptosis and Enhancing Autophagy through Activation of Sirt1/FoxO1 Pathway. *International Urology and Nephrology*. <https://doi.org/10.1007/s11255-024-04038-0>
- [48] 郭维文, 黎帅, 陈玲玲, 等. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(2): 351-354.
- [49] Chen, J., Gui, D., Chen, Y., Mou, L., Liu, Y. and Huang, J. (2008) Astragaloside IV Improves High Glucose-Induced Podocyte Adhesion Dysfunction via A3 β 1 Integrin Upregulation and Integrin-Linked Kinase Inhibition. *Biochemical Pharmacology*, **76**, 796-804. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.06.020>
- [50] 李佑生, 黎帅, 王文健, 等. 高糖对小鼠足细胞黏附功能的影响及黄芪多糖的干预作用[J]. 中国中医急症, 2011, 20(9): 1430-1432.
- [51] 何东元, 郑志贵, 陈宜方, 等. 黄芪甲苷抑制粘着斑激酶磷酸化改善高糖环境下的足细胞黏附能力的研究[J]. 浙江医学, 2019, 41(5): 414-418.