DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20222167

中药复方治疗糖尿病肾病相关信号通路研究进展

回璇[1],伊桐凝[2]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是第二大终末期肾病(ESRD)病因,仅次于肾小球疾病,致死率及致残率较高,严重威胁人类健康,进入终末期肾病阶段后西医治疗方式较单一,故探讨中药复方干预 DN 的发展具有重要意义。中药复方通过多靶标和多路径来实现糖尿病肾病的防治效果。近年出现越来越多的中医药干预糖尿病肾病的作用及机制的研究,但总结中药复方对糖尿病肾病信号通路影响的较少,文章通过腺苷酸活化激酶(AMPK)/沉默信息调节因子(Sirt1)、非受体型酪氨酸蛋白激酶 2(JAK2)/信号转导及转录激活蛋白 3(STAT3)、转化生长因子-β1(TGF-β1/信号转导蛋白(Smads)信号通路、Notch 信息通路、Wnt/β-catenin、磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)等信号通路,来阐释中药复方对糖尿病肾病的影响,以期为中药复方指导防治 DN 提供参考。

关键词:中药复方;糖尿病肾病;信号通路;研究进展
中图分类号:R255.4 **文献标志码**:A **文章编号**:1671-7813(2024)01-0057-04

Research Progress of Related Signaling Pathways in the Treatment of Diabetic Nephropathy with Traditional Chinese Medicine Compounds

HUI Xuan[1], YI Tongning[2]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is the second leading cause of end-stage renal disease (ESRD), after glomerular disease. The mortality rate and disability rate are high, which seriously threaten human health, and Western medicine treatment

基金项目:辽宁省自然科学基金项目(20180550887)
作者简介:回璇(1990-),女,辽宁锦州人,医师,硕士,研究方向:中西医结合内分泌。
通讯作者:伊桐凝(1979-),女,辽宁沈阳人,主任医师,博士,研究方向:中西医结合内分泌。E-mail:yitongning@163.com。

[36] 赵冬芝,洪秋阳,陈东丽,等.柴芍龙牡汤加味治疗肝郁血虚型脑卒中后失眠的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(8):1381-1384.
[37] 陈永新,涂荣蓉,韩亚琼,等.解郁安神方治疗卒中后抑郁的疗效及对患者睡眠质量的影响[J].中南医学科学杂志,2021,49(2):192-196.
[38] 张东升.加味菖蒲郁金汤治疗脑卒中后睡眠障碍痰瘀阻窍证临床研究[J].亚太传统医药,2018,14(6):198-200.
[39] 李玉杭,秦俊岭,李娜,等.逐瘀安神方治疗脑卒中后失眠 68 例[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(7):828-829.
[40] 焦雪蕾,周艳朋,刘宏伟,等.通督益脑安神方在提高气滞血瘀型卒中后失眠患者 PSQI 睡眠指数及生活质量的效果观察[J].四川中医,2021,39(8):128-130.
[41] 刘思然,于本性,刘丽莎等.针灸治疗失眠作用机制探讨[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(6):194-200.
[42] 刘军兴.针刺对脑卒中后失眠患者觉醒状态调节作用临床研究[J].中医学报,2017,32(12):2544-2548.
[43] 陈艳明,刘景,王秋红,等.通督调神针法对脑卒中后失眠患者神经递质水平及睡眠质量的影响研究[J].长春中医药大学学报,2022,38(1):80-83.
[44] 赵琦,王程婷,曹灿灿."调神潜阳"针刺法对伴有高血压的卒中相关睡眠障碍患者血压及睡眠质量的影响[J].中国针灸,2022,42(2):126-130.
[45] 詹冬梅,李万浪,马飞翔,等.化瘀通窍安神针刺法治疗脑卒中后失眠瘀血内阻证的临床疗效[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(20):3590-3593.
[46] 陈赟,王鑫栋,张闻东,等.艾灸治疗卒中相关失眠 28 例临床观察[J].甘肃中医药大学学报,2021,38(2):56-61.
[47] 张伟.艾灸结合放松疗法在中风后失眠患者中的应用研究[J].黑龙江中医药,2012,41(4):38-40.
[48] 张华军,岳丽军,马倩,等.择时耳穴压豆治疗缺血性脑卒中后失眠的临床观察[J].中华中医药杂志,2022,37(2):1198-1200.
[49] 王海霞.耳穴压豆治疗脑卒中患者失眠 90 例临床观察[J].中医药临床杂志,2011,23(12):1072-1073.
[50] 张瑞,白明,方晓艳,等.中药敷贴疗法及其应用[J].中医学报,2018,33(11):2174-2178.
[51] 杨华军.穴位贴敷结合经颅磁刺激改善卒中后睡眠障碍的临床观察[J].世界睡眠医学杂志,2018,5(8):896-899.
[52] 方誉,岳进,李洪波,等.高血压病中药足浴规范化治疗概述[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(8):1170-1173.
[53] 古艳湘,刘健红.中药足浴治疗肝郁气滞型脑梗死后失眠临床研究[J].广州中医药大学学报,2021,38(4):761-765.

is relatively simple after entering the stage of end - stage renal disease. Therefore, it is of great significance to explore the development of TCM compounds intervention in DN. TCM compounds can achieve the prevention and treatment effect of diabetic nephropathy through multi - target and multi - path. In recent years, more and more studies have been conducted on the effect and mechanism of TCM intervention on diabetic nephropathy. However, the effect of TCM compounds on the signaling pathway of diabetic nephropathy is less. In this paper, adenylate activated kinase (AMPK)/ silent information regulator (Sirt1), non - receptor tyrosine protein kinase 2(JAK2)/ signal transducer and activator of transcription protein 3(ST AT3), transforming growth factor - β1 (TGF - β1)/signal transduction protein (Smads) signaling pathway, Notch signaling pathway, Wnt/β - catenin, phosphoinositol 3 - kinase (PI3K) - serine/threonine protein kinase (AKT) and other signaling pathways, to explain the effect of traditional Chinese medicine on diabetic nephropathy. In order to provide reference for the guidance of traditional Chinese medicine compounds prevention and treatment of DN.

Keywords: Chinese medicine compound; diabetic nephropathy; signaling pathway; research progress

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是由糖代谢异常引起的肾小球硬化,是系统性微血管病之一。DN 进展到终末期,会出现更加严重的代谢紊乱,其治疗也会比其他肾脏疾病更加棘手。医者均从各个角度剖析病机寻求防治方法来提高临床治愈率,改善生活质量。近年来,中医药在研究 DN 的产生和发展及防治方面都获得了长足的进展。DN 病理机制极其复杂多变,而中药复方以多成分、治疗多靶点、多路径等优点,对于临床治疗 DN 方面有其独特优势,临床上较好的疗效也加以证实。随着分子生物学的研究深入,证实中医药能调控多个信号转导途径治疗 DN。近年来,有关中药干预 DN 的效果以及机理的探讨也比较多,但对于总结中药复方治疗 DN 的研究效果却较少,此文主要对近年来的中药复方通过调节信号通路转导治疗 DN 的研究进展做了总结,为中医药治疗 DN 提供理论依据。

1 DN 病因病机

中医古籍对糖尿病肾病早有记载,现代医家通过整理相关文献,并结合其临床表现及发病特点,将其归为“水肿”“消瘅”“消渴肾病”“肾消”“下消”等范畴。《证治准绳·消瘅》记载:“渴而便数有膏为下消”。《圣济总录》根据消渴病病程日久、迁延难愈,肾气虚衰,气化失司发展为水肿。《医学纲目》《太平圣惠方》等古籍对“肾消”有所论述,认为该病为肾水亏竭、蒸化失常所致,出现多饮、多尿、小便味甘而白浊如膏,这与糖尿病肾病产生蛋白尿的症状不谋而合[1]。南征根据消渴病的病因及发病部位,将 DKD 命名为“消渴肾病”[2]。DKD 疾病较为复杂,该病乃消渴迁延日久或失治误治等所致,其发病多因为先天不足、饮食不节、情志失调、久病失治误治等多种因素[1]。众多医家认为该病基本病机为本虚标实,以虚、浊、瘀为主要病机,并与痰浊、湿邪、瘀血、热邪、风邪、毒邪等病理产物互结,以肾为本,涉及肺、脾、胃、肝等多个脏腑。在糖尿病肾病病程进展过程中,由于脾失健运,肾气蒸化功能失常,湿邪内生,水湿凝聚,积聚成痰;而湿浊内蕴,阻遏脉络,血道不通,瘀血由生;瘀阻肾络,损伤正气,脾肾益虚,致邪盛正衰、脏腑衰败,久则成本虚标实之势。

2 经典信号通路与 DN 机制

2.1 AMPK/Sirt1 通路

Sirt1 可被 NAD + 的组蛋白脱乙酰酶激活,通过抗氧化反应、控制炎症、细胞凋亡、肾纤维化,达到缓解 DN 的功效。Sirt1 依赖于 LC3 和 ATG 脱乙酰化[3];同时经 Sirt1 转录因子 FOXO 自噬通路,使 hVps34、ATG12,以及促凋亡蛋白 Bnip3 的表达上调,对自噬起着正向调节作用,进而提高肾部细胞对缺血环境的适应性并控制细胞凋亡,从而保护肾功能,延缓 DKD 病情进展[4]。AMPK 也是一个很重要的 AMP 能量传感器,参加细胞自噬的正向调节。科学研究已经证实 AMPK 被激活后细胞自噬活性增强,显著减少蛋白尿并降低肾脏病变程度。Sirt1 和 AMPK 之间具有互相调节关系,Sirt1 能够去乙酰化并激活 LKB1,使 AMPK 磷酸化,进一步激活 AMPK。AMPK/Sirt1 作为正向调节通路,低表达后可抑制足细胞自噬,对 DN 的产生与发展具有促进作用。

王惠玲等[5]研究证实,水陆地黄胶囊可以明显使 DN 鼠的血糖值降低,从而减少蛋白尿,降低血清尿素氮和肌酐,结果表明 LKB1/AMPK/Sirt1 被激活,提高足细胞的自噬活性以致修复肾小球滤过屏障功能。郭燚等[6]研究表明,经运脾和络方治疗后 Sirt1 高表达,同时 LC3 - II 的表达明显提高,但 P6 的表达减少,并且 P - AMPK 表达上调,表明经运脾和络方通过 AMPK/Sirt1 通路可以调节自噬,减轻肾脏病变。

2.2 JAK2/STAT3 信号通路

信号转导与转录激活因子 3(STAT3)是炎性和免疫的关键蛋白。JAK 蛋白由细胞磷酸化激活 STAT3,而受体偶联的酪氨酸蛋白激酶 JAK2 则需要由细胞因子信号激活,因此慢性糖尿病会刺激肾实质细胞合成多种细胞因子如肿瘤坏死因子、结缔组织的生长因子、白细胞介素 - 6(IL - 6)、胰岛素样成长因子 - 1 等,而 JAK2/STAT3 信息通路则由这些细胞因子激活,促使了炎性过程的进行并且引起人体毛细血管内皮细胞的增殖,进而导致了肾小球毛细血管渗透性增加,肾小球的滤过膜也受损,并导致大量蛋白尿诱使肾小球增生肥大的发生。因此抑制 JAK2/STAT3 信号通路的活性也可推迟 DN 的发展[7]。

杨凤文等[8]研究的益气养阴方在归肾丸的基础上加减而成,使用中药后,P - JAK2,P - STAT3 蛋白表达下降,其下游 Bax 蛋白低表达,Bcl - XL 高表达,说明该方能够透过抑制 JAK2/STAT3 通路减少 DN 肾组织细胞凋亡。王生化等[9]研究证明益糖康能显著减少炎症反应,下调 JAK2、STAT3 表达,减少了糖尿病对肾脏细胞的病理损害,从而提高了肾功能。雷虹[10]动物实验结果表明,甘露消渴胶囊能明显减低 DN 大鼠中 JAK2 及 STAT3 在肾组织表达,从而缓解了高血糖所致的肾小球体积增加和基底膜增生,并减低了尿蛋白、Scr 和 BUN 含量,而这些药理作用都和甘露消渴胶囊降血糖效果正相关。对 DN 大鼠肾脏也具有一定保护作用。

2.3 TGF - β1/Smads 信号通路

TGF - β/Smads 信号通路为肾纤维化转导通道,TGF - β1 为最主要的促纤维化因子,在 ECM 合成、组织修补和纤维化过程中发挥了重要作用。Smads 的家族蛋白则是 TGF - β 一族内最重要的信号转导因子[11]。在 DN 中,糖尿病会引起 TGF

－β1 基因、TGF－β1 蛋白及其受体的过度表达并激发下游 Smad 通路活化，促进细胞外基质（ECM）堆积，诱发肾小管上皮细胞转分化（EMT），肌成纤维细胞大量增生活化，进而引起瘢痕组织产生和蛋白尿形成[12]。

刘文静等[13]研究表明，在其大鼠实验模型组中 TGF－β1、Smad3 基因高表达，而 miRNA－6a、Smad7 基因表达降低。甘松饮干预后，miRNA－6a 表达升高，TGF－β/Smads 信号通路表达被抑制，ECM 的沉积以及胶原蛋白合成减少，推迟了肾组织纤维化的出现，并维持了正常肾小球功能。白璐等[14]研制的化瘀活血通络中药主要由川芎，丹参、当归、地龙、水蛭、全蝎等构成，实验显示化瘀通络中药能使造模大鼠肾脏细胞内 TGF－β1、Smad mRNA 的表达减少，smad7 mRNA 的表达增加，可缓解大鼠肾脏的病理损伤，降低尿蛋白排泄，且效果高于厄沙贝坦组，能够明显降低 DN 大鼠血肌酐浓度，而对大鼠血糖没有作用，化瘀通络中药具有独特的降低血糖以外的肾脏保护功能。何其英等[15]动物实验表明，以熟地黄、生黄芪、芡实、山萸肉、水蛭、熟大黄等所构成的芪地糖肾颗粒治疗组大鼠肾组织中 TGF－β1、Smad、Smad3、α－SMA 表达水平比模型组低，同时大鼠 24 h 尿微量白蛋白水平也明显降低，表明芪地糖肾颗粒能够明显降低尿蛋白水平，并可预防糖尿病肾间质纤维化。

2.4 Notch 通路

Notch 通路促进信号转导是通过相邻细胞间的作用实现的，并参与细胞的生长、增殖、分化和凋亡等过程，在多种组织和器官中起到重要作用[16]。其损伤肾脏主要通过激活细胞凋亡促使蛋白质的形成，激活 EMT 及肾脏成纤维细胞进行直接诱导增殖和增加 ECM 蛋白的形成进而引起肾纤维化、加快肾部炎症进程，切断 Notch 的途径是降低肾脏纤维化程度并推迟进入终末期肾衰竭期的主要防治措施[17]。

江丹等[18]研究结果表明，模型组大鼠的 Notch1、Jagged1、TGF－β1 基因表达和免疫组化呈现高表达，表明 DN 大鼠疾病的发展过程跟 Notch 通路的激活有关，且 24 h 尿微量白蛋白明显增多，提示早期的 DN 病理损伤已出现，而通过对 Notch1、Jagged1、TGF－β1 的测定，益气升清方可抑制 Notch 通路的表达，并降低糖尿病大鼠 24 h 尿微量白蛋白的排泄，且在中药高剂量组的效果与厄贝沙坦组相当，具有保护肾功能的功效。黄丽丽等[19]细胞实验表明，高糖组 Notch1、Hes1 和 Jagged1 的相对表达数量，明显超过了对照组；实验组 Notch1、Hes1 和 Jagged1 显著低表达，提示黄葵胶囊可以减少在 Notch 信号通道中 Notch1、Hes1 和 Jagged1 蛋白的表达，抑制肾纤维化，减少高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤。杨冠男等[20]研究表明，在模型组小鼠 Jagged1、Notch1、hes1、snail1、α－SMA 的表达上调，而糖肾宁组 KKAy 小鼠上述蛋白表达显著降低。推出结论糖肾宁抑制 DN KKAy 的小鼠肾脏细胞内 Notch/snail1 信号传导通路的表达，有效控制 EMT，从而降低了肾间质纤维化，并减缓 DN 发展。

2.5 Wnt/β－catenin 信号通路

Wnt 是高度保守的信号通路，在细胞生长、分化和凋亡的过程中均起到了关键性作用，而且也可能影响器官的生长发育和分化[21]。在 DN 患者肾脏的足细胞中，wnt－1 和 β－catenin 的表达显著升高，而异常升高的 wnt－1 和 β－catenin 则可使 nephrin 的表达减少，破坏了肾小球滤过屏障的主要组成之一的足细胞，并导致间质小管上皮细胞以及肾小球系膜细胞等肾脏固有细胞的增殖和凋亡，因此肾小球滤过屏障的功能不健全是出现大量蛋白尿、低蛋白血症和水肿的主要因素[22－23]。典型的 Wnt/β－catenin 通路能够促进各种膜蛋白的互相作用，使ⅳ型胶原表达增多，引发肾小管间质纤维化，继而造成肾脏不可逆的组织病理损伤。

ZOU X R 等[24]的实验中小鼠，随机分成正常对照组、模型组、氯沙坦组、低剂量肾安颗粒组和高剂量肾安颗粒组。结果表明，肾安颗粒高、低剂量组 24 h 微量白蛋白尿定量、血肌酐、尿素氮、TG、CHOL 水平以及 Wnt1 蛋白和 β－catenin 的表达水平均显著低于模型组。肾安颗粒主要由黄芪、淫羊藿、大黄等按 2∶2∶1 的比例配比构成，通过抑制 Wnt 信号通路，进而减少尿蛋白，改善肾功能，调节脂质代谢，进而延缓 DN 的发展。蔡京婉等[25]实验模型组的小鼠肾组织中 Wnt4，GSK－3β，β－catenin 蛋白及 mRNA 的表达上调，给药物处理后，各糖肾平组以上蛋白和 mRNA 的表达水平均明显下降，当中以糖肾平高用量组药效最好，从实验结果分析糖肾平可通过阻止 Wnt/β－catenin 信号通路活化，进而逆转了 DN KKAy 对小鼠肾小管上皮细胞的转分化能力，减缓了肾脏间质纤维化的发展进程。杨娜等[26]研制的十一味益肾降糖方，是含白术、生地黄、黄芪、益母草、山茱萸、山药等主要成分的中药复方结果显示，该复方可有效调控大鼠 Wnt/β－catenin 信号通路的表达，对 2 型糖尿病所引起的肾功能损害也有一定的防治效果。

2.6 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/Akt 信息通路，是一种经典的抗凋亡、促存活的信号转导路径。也是胰岛素的主要下游通路。胰岛素结合受体后，产生了 IRS－磷酸化效应，并使下游的 PI3K 被激活，进而激活了 PI3K/Akt 信号转导通路[27]。Akt 通过激活包含 GSK3、FOxO1、Bad 等等的各种下游分子，来调节机体糖脂代谢、细胞自噬和凋亡、炎症、氧化应激水平，参与了 DN 的发生发展。PI3K/Akt 通路被激活后，可有效减少 DN 所伴随的肾功能损害和蛋白尿现象，延缓了 DN 的进一步发展[28]。

列倍锋等[29]动物实验表明，与模型组相比，经黄芪散微丸处理的实验动物，肾中的 PI3K/AKt 通路的表达显著减少，但自噬标志物基因 LC3，Beclin1 的表达却明显上调，从而证实了黄芪散微丸可以通过 PI3K/Akt 通路来调控足细胞的自噬，进而保护了肾小球，降低了蛋白尿。陆军等[30]实验结果发现，2 型糖尿病大鼠的肾中 P－PI3K、P－AKt 的表达下调，固本化瘀方干预后，肾组织中的 P－PI3K、P－AKt 出现高表达，说明了在 2 型糖尿病大鼠肾组织中固本化瘀方可激活 PI3k/Akt 通路，从而减缓了足细胞的损伤和肾脏病理变化。王颖超等[31]通过 TUNEL 测定到糖肾平能减少肾小球中细胞凋亡率，从而保护足细胞的正常生理功能；免疫组化和 RT－PCR 结果也同时证实，糖肾平显著提高了大鼠的肾脏组织中 nephrin、CD AP-PI、3K、AKT 的蛋白质和 mRNA 表达，减少了 Bad 蛋白和 mRNA 的表达。它可维持足细胞裂孔隔膜蛋白稳定表达，以保护肾小球滤过屏障完整，并继续令 PI3K/AKT 信号通路激活，抑制足细胞凋亡，缓解肾功能损害、减少肾纤维化。

3 总结

糖尿病肾病随着病情的进展，由早期出现的肾小球系膜增生、基底膜增厚，逐渐演变成肾间质纤维化等，到达终末期肾病则难以逆转，在治疗上极困难且存在风险性。中药复方作用多靶点、多途径、多成分，在治疗 DN 方面优势更强，通过调控 AMPK/Sirt1，JAK2/STAT3，TGF－β1/Smads，Notch，Wnt/β－catenin，PI3K/AKT 多种信号传导通路，来调节细胞自噬，炎症

反应,氧化应激,细胞凋亡及肾脏纤维化等机制以减少尿蛋白,改善 DN 的病理表现,保护肾功能,延缓进展到终末期肾病阶段。因此,中药复方治疗 DN 的机制研究将会成为新趋势。但由于 DN 发病机制的复杂性以及中医复方治疗 DN 存在多靶点、多途径、多成分的特点,将促使更多学者投入到此研究当中,且后期对中医复方治疗 DN 的研究需将中医辨证分型与信号通路相结合,对相关信号通路治疗 DN 的机制进行深耕。

参考文献

[1] 闫淼,陈锐. 糖尿病肾病中医病因病机的研究概述[J]. 吉林中医药,2021,41(6):837 - 840.
[2] 何泽. 名老中医南征教授治疗消渴病学术思想及临证经验[J]. 光明中医,2016,31(3):331 - 334.
[3] ANDJELKA M ISAKOVIC,MARIJA DULOVIC,IVANKA MARKOVIC,et al. Autophagy suppression sensitizes glioma cells to IMP dehydrogenase inhibition - induced apoptotic death[J]. Experimental Cell Research,2017,350(1):32 - 40.
[4] MA L Q,FU R G,DUAN Z Y,et al. Sirt1 is essential for resveratrol enhancement of hypoxia - induced autophagy in the type 2 diabetic nephropathy rat[J]. Pathology Research and Practice,2016,212(4):310 - 318.
[5] 王惠玲,雷迪,赵思阳,等. 水陆地黄胶囊通过 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路调控糖尿病肾病大鼠足细胞自噬的实验研究[J]. 环球中医药,2021,14(12):2142 - 2148.
[6] 郭燚,唐比强,赵娜,等. 运脾和络方通过调控 Sirt1/AMPK 信号通路并激活自噬而减轻糖尿病肾损伤[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(12):2156 - 2162.
[7] JENKINS BRENDAN JOHN. Transcriptional regulation of pattern recognition receptors by Jak/STAT signaling, and the implications for disease pathogenesis[J]. Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research,2014,34(10):750 - 800.
[8] 杨凤文,高飞,陈素枝,等. 益气养阴活血通络方抑制 JAK2/STAT3 信号通路减轻糖尿病肾病大鼠肾组织细胞凋亡[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(11):89 - 97.
[9] 王生化,何信用,郑思成,等. 益糖康调控 JAK2/STAT3 信号通路抑制炎症预防糖尿病肾病的研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(12):145 - 149,291.
[10] 雷虹,张叶,肖伟利,等. 甘露消渴胶囊通过 JAK2/STAT3 信号通路对糖尿病肾病大鼠的影响[J]. 天津中医药,2021,38(11):1438 - 1442.
[11] AIBARA YOSHIKI,NAKASHIMA AYUMU,KAWANO KIICHIRO,et al. Daily Low - intensity Pulsed Ultrasound Ameliorates Renal Fibrosis and Inflammation in Experimental Hypertensive and Diabetic Nephropathy [J]. Hypertension,2020,76(6):12015237.
[12] TANG PATRICK MING KUEN,ZHANG Y Y,MAK THOMAS SHIU KWONG,et al. Transforming growth factor - β signalling in renal fibrosis: from Smads to non - coding RNAs[J]. The Journal of physiology,2018,596(16):3493 - 3503.
[13] 刘文静,南一,鲁玉梅. 甘松饮调控 ZDF 糖尿病肾病大鼠中 miR - 26a 介导的 TGF - β1/Smads 分子机制研究[J]. 山西中医,2021,37(4):50 - 53.
[14] 白璐,陈志强,陈永哲,王月华,郭帅. 化瘀通络中药对糖尿病肾病大鼠肾脏病理及肾脏 TGF - β_1/Smad 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药,2020,31(6):1285 - 1288.
[15] 何其英,柳红芳. 芪地糖肾颗粒对糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF - β_1 - Smad2/3 信号通路的影响[J]. 长春中医药大学学报,2019,35(6):1125 - 1128.
[16] GHAFOURI FARD SOUDEH,GLASSY MARK C,ABAK ATEFE,et al. The interaction between miRNAs/lncRNAs and Notch pathway in human disorders[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2021,138(1):111496.
[17] YUAN C,NI L H,ZHANG C J,et al. The Role of Notch3 Signaling in Kidney Disease[J]. Oxidative medicine and cellular longevity,2020,2020(1):1809408.
[18] 江丹,汤海欣,姚楠,等. 益气升清方对糖尿病肾病大鼠 Notch 信号通路的影响机制研究[J]. 按摩与康复医学,2019,10(14):48 - 51.
[19] 黄丽丽,吴强,石伟荣,等. 黄葵胶囊通过抑制 Notch 信号通路减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤[J]. 中国老年学杂志,2021,41(24):5656 - 5658.
[20] 杨冠男,赵宗江,张新雪,等. 糖肾宁对糖尿病肾病 KKAy 小鼠的肾脏保护作用及其对 Notch/Snail1 信号转导通路的影响[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化,2017,19(6):1057 - 1065.
[21] JOHNSON MARK L,RECKER ROBERT R. Exploiting the WNT Signaling Pathway for Clinical Purposes[J]. Current osteoporosis reports,2017,15(3):153 - 161.
[22] WANG D,DAI C S,LI Y J,et al. Canonical Wnt/β - catenin signaling mediates transforming growth factor - β1 - driven podocyte injury and proteinuria [J]. Kidney international, 2011, 80 (11): 1159 - 1169.
[23] BOSE MADHURA,ALMAS SADIA,PRABHAKAR SHARMA. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy [J]. Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research, 2017, 65 (8): 1093 - 1101.
[24] ZOU X R,WANG X Q,HU Y L,et al. Effects of Shenán granules on Wnt signaling pathway in mouse models of diabetic nephropathy [J]. Experimental and therapeutic medicine, 2016, 12 (6): 3515 - 3520.
[25] 蔡京娩,赵宗江,张新雪,等. 糖肾平胶囊对糖尿病肾病 KKAy 小鼠肾脏保护作用及对 Wnt/β - catenin 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(15):96 - 102.
[26] 杨娜,刘丰林. 十一味益肾降糖方对 2 型糖尿病模型大鼠血糖及肾组织 Wnt/β - catenin 信号通路表达的影响[J]. 新中医,2018,50(3):14 - 17.
[27] HU X,WANG S,XU J,et al. Triterpenoid Saponins from Stauntonia chinensis Ameliorate Insulin Resistance via the AMP - Activated Protein Kinase and IR/IRS - 1/PI3K/Akt Pathways in Insulin - Resistant HepG2 Cells [J]. International Journal of Molecular Sciences,2014,15(6):10446 - 10458.
[28] XUE M,CHENG Y,HAN F,et al. Triptolide Attenuates Renal Tubular Epithelial - mesenchymal Transition Via the MiR - 188 - 5p - mediated PI3K/AKT Pathway in Diabetic Kidney Disease[J]. International journal of biological sciences, 2018, 14 (11): 1545 - 1557.
[29] 列倍锋,程芳,段婷婷,等. 黄芪散微丸对糖尿病肾病大鼠肾脏 PI3K/Akt/mTOR 通路及自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(7):11 - 17.
[30] 陆军,李红. 固本化瘀法对 2 型糖尿病大鼠足细胞损伤及信号通路的影响[J]. 西北药学杂志,2021,36(5):759 - 762.
[31] 王颖超,刘运华,张丰丰,等. 糖肾平对糖尿病肾病大鼠足细胞凋亡及 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化,2019,21(9):1909 - 1916.